

Contribution à l'étude du traitement biologique de la fièvre typhoïde

Association vaccinale
de lysats et de corps microbiens

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Montpellier

Le 19 Avril 1939

PAR

Louis FAVIER

Né le 25 juin 1908, à Lapanouse-de-Sévérac (Aveyron)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Examineurs de la Thèse	{	BOUDET, professeur, <i>Président</i>	} <i>Assesseurs</i>
		PAGES, professeur	
		HOLLANDE, professeur	
		BOUCOMONT, ch. d'agr.	

SÈTE

Imprimerie AUTHIER & BÉNAZECH

1939



Digitized by the Internet Archive
in 2026

**Contribution à l'étude du traitement biologique
de la fièvre typhoïde**

**Association vaccinale de lysats
et de corps microbiens**

Contribution à l'étude du traitement biologique de la fièvre typhoïde

Association vaccinale
de lysats et de corps microbiens

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Montpellier

Le 19 Avril 1939

PAR

LOUIS FAVIER

Né le 25 juin 1908, à Laparouse-de-Sévérac (Aveyron)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Examineurs de la Thèse	{	BOUDET, professeur, <i>Président</i>	} <i>Assesseurs</i>
		PAGES, professeur	
		HOLLANDE, professeur	
		BOUCOMONT, ch. d'agr.	

SÈTE

Imprimerie AUTHIER & BÉNAZECH

1939

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

PROFESSEURS

Anatomie	MM. J. DELMAS.
Histologie	TURCHINI.
Physiologie	L. HEDON.
Chimie biologique médicale et Toxicologie	CRISTOL.
Physique médicale	PECH.
Anatomie pathologique	GRYNFELTT.
Microbiologie	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales	PAGES.
Thérapeutique et matière médicale	N...
Hydrologie thérapeutique et climatologie	PUECH.
Hygiène	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale	VIDAL.
Pathologie médicale et clinique propédeutique	BOULET.
Clinique médicale	GIRAUD.
	RIMBAUD.
Clinique chirurgicale	MASSABUAU, assesseur.
	RICHE.
Clinique obstétricale	P. DELMAS.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	EUZIERE, doyen.
Clinique des maladies des enfants et hygiène du premier âge.	BOUDET.
Clinique de dermatosyphiligraphie	MARGAROT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ETIENNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU.
Clinique gynécologique	LAPEYRE.
Clinique ophtalmologique	DEJEAN.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie maxillo-faciale	TERRACOL.
Radiologie (chargé de cours)	LAMARQUE.
Anatomie (chargé de cours)	LAUX.
Histologie (chargé de cours)	GRANEL.

HONORARIAT

Professeurs honoraires :

MM. RODET, TEDENAT, FORGUE, ESTOR, BERTIN-SANS, GALAVIELLE, BOSQ, VILLARD, VIRES, CABANNES.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Histoire naturelle médicale	MM. HARANT, Dr.
Pathologie médicale et clinique propédeutique médicale	BAUMEL, agr.
Clinique propédeutique médicale	P. RIMBAUD, agr.
Clinique des maladies contagieuses	JANBON, agr.
Clinique phtisologique	VIDAL, prof.
Chirurgie expérimentale	GUIBAL, agr.
Pathologie externe	MOURGUE-MOLINES, agr.
Médecine opératoire	ROUX, agr.
Accouchements	N...
Stomatologie	FERRIER, Dr.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Bactériologie	MM. CARRÈRE.
	JANBON.
Médecine	BAUMEL.
	P. RIMBAUD.
	LAFON, ch. d'agr.
	BOUCOMONT, ch. d'agr.
Chirurgie	AIMES.
	MOURGUE-MOLINES.
	GUIBAL.
	ROUX.
Chimie	Dr MONNIER, ch. d'agr.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. BOUDET, professeur, *président*.
PAGES, professeur.

MM. HOLLANDE, professeur.
BOUCOMONT, ch. d'agr.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MA FILLE - A MON FILS

A MA FEMME

A MES PARENTS - A MES BEAUX-PARENTS

A MES FRERES ET SŒURS

A NOTRE GRAND'MERE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BOUDET

*qui a bien voulu nous faire l'honneur
de présider cette thèse.*

A MONSIEUR

LE PROFESSEUR HOLLANDE ET MADAME

*en hommage de notre profond respect,
et de notre reconnaissance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PAGES

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ

BOUCOMONT

*dont nous avons particulièrement ap-
précié l'enseignement pendant nos
années d'études.*

A TOUS NOS MAITRES

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU TRAITEMENT BIOLOGIQUE DE LA FIÈVRE TYPHOÏDE
Association vaccinale de lysats et de corps microbiens

AVANT-PROPOS

Une des premières expériences de traitement biologique des maladies infectieuses fut réalisée, en 1893, par Fraenkel, de Hambourg, qui inaugura ainsi la vaccination anti-typhique.

Brandt, dès 1877, avait préconisé la balnéothérapie, et ce fut longtemps le seul traitement vraiment systématique de la fièvre typhoïde. Sa méthode fut vulgarisée rapidement en France par Glénard, Bouveret et Juhel-Renoy. Elle eut un succès remarquable, puisque encore de nos jours on l'emploie couramment. Elle diminue l'état typhique, renforce le cœur, stimule la défense et fait baisser secondairement la température, ce qui permet de la faire accepter plus facilement du public, chose très importante au point de vue pratique. La mortalité, d'après les statistiques de cette époque, fut abaissée par elle seule de 8 à 11 p. 100 au lieu de 14 à 18.

Toutefois, le traitement spécifique de la fièvre typhoïde restait à découvrir, la balnéothérapie agissant surtout comme médication symptomatique, comme adjuvant excellent.

Fraenkel, dans des expériences portant sur cinquante-sept malades, prouva que sa méthode nouvelle était d'un intérêt certain. Il injectait à ses malades une émulsion de bacilles typhiques tués, accélérant ainsi l'apparition de

l'immunité et leur guérison. Les résultats obtenus étaient encourageants.

Wright, en 1896, continua les essais de Fraenkel avec le même succès.

Depuis, de nombreuses recherches furent faites dans le même sens; pourtant la méthode ne prit pas l'extension prévue. Gaucheri, en 1914, ne relevait encore, dans une statistique mondiale, que deux mille trois cents cas de typhoïde traités par bactériothérapie.

Pourquoi ce retard dans la généralisation d'une thérapeutique qui avait suffisamment prouvé son efficacité? La mortalité avait encore baissé de moitié sur celle, très diminuée déjà, obtenue par Brandt.

C'est certainement parce que l'injection raccinale, suivie de réactions plus ou moins violentes, se heurte à une hostilité déjà difficile à vaincre en thérapeutique militaire, mais tout à fait insurmontable en clientèle civile, que cette méthode, malgré ses résultats certains, enregistra, somme toute, un échec.

Car, comment s'étonner de voir repoussée une thérapeutique entraînant des réactions générales très vives et parfois fâcheuses pour le malade déjà accablé, quand un homme plein de santé s'y refuse ou ne l'accepte que par contrainte?

Et il semble bien que si des traitements plus modernes de la fièvre typhoïde ne peuvent arriver au succès mérité, on doit toujours rechercher dans la même cause les raisons pratiques de ces insuccès.

Comment s'étonner encore que le médecin lui-même se lasse de lutter pour imposer au malade des injections répétées de vaccins, en admettant d'ailleurs que lui-même soit bien convaincu de leur innocuité absolue? Car nombreux sont les praticiens auxquels répugne l'idée de provoquer

sur une courbe de température déjà haute des clochers de fièvre semblant aller à l'assaut de records d'hyperthermie. Est-ce vraiment dépourvu de tout danger? L'organisme ne se fatigue-t-il pas, et répondra-t-il toujours à un surcroît de lutte imposé? Quelles seront ensuite les conséquences lointaines de ces injections? L'équilibre de nos humeurs, de notre défense normale, celle qui est l'héritage attaché à notre espèce, ne seront-ils pas ébranlés? N'a-t-on pas vu des médicaments paraissant anodins, comme l'urotropine, permettre, par leur administration en injections répétées dans le but bien hypothétique de détruire quelques germes, le développement de méningites tuberculeuses toujours mortelles? Et précisément dans la fièvre typhoïde, en dehors des inconvénients faciles à éviter, sans doute, mais arrivant pourtant trop fréquemment (manque d'asepsie, abcès, infection sanguine), les réactions locales très douloureuses parfois (rougeur, douleur, adénites, etc.), les réactions générales plus inquiétantes (courbature, céphalée, fièvre), en font une méthode délicate. On a même enregistré des collapsus cardiaques, on a vu l'aggravation de la marche de la maladie par augmentation de l'infection (septicémie éberthienne, apparition d'une cholecystite, d'une appendicite aiguë [Neter]). Sacquépée signale en outre son influence nocive sur l'hémorragie intestinale. On voit encore couramment l'augmentation du volume de la rate, une nouvelle poussée de taches rosées (phénomène de Heixheimer). Enfin, l'injection du vaccin peut favoriser la reprise des tuberculoses pulmonaires et locales (Leppel-Cointet, « Bul. méd. » du 2 fév. 1916) des tuberculoses ganglionnaires cervicales, des accès paludéens, etc.

La première qualité de la médecine est de ne pas nuire; ne restons pas inactifs et simples spectateurs pour cela, mais soyons prudents.

Sans doute, ces nombreux inconvénients incitèrent-ils quelques auteurs à réaliser l'immunisation de l'organisme, non plus par la vaccination sous-cutanée, mais par celle de l'intestin lui-même, porte d'entrée normale de l'infection.

La fièvre typhoïde, disent Courmont et Rochaix, est une septicémie de longue durée, les réactions de défense de l'organisme, qui amènent la guérison progressive, se développent probablement au fur et à mesure qu'un grand nombre de bacilles d'Eberth meurent, ayant terminé leur évolution; ce sont très certainement ces cadavres microbiens qui jouent le plus grand rôle dans l'apparition des anticorps.

D'où l'idée d'introduire dans l'organisme, sans provoquer de sa part des réactions brutales, des déchets microbiens par voie intestinale et non par voie sanguine : idée permettant d'espérer non pas une guérison brusque, mais une défervescence plus rapide, une maladie plus courte.

Les principaux avantages de cette porte d'entrée (absence de réaction générale, plus de mouvement thermique malgré les hautes doses) semblent démontrer son innocuité et permettre au médecin une application plus ample de la méthode.

Les résultats obtenus dans notre modeste travail nous ont permis de constater, dans le nombre forcément restreint de nos observations, que la méthode ne paraît pas tellement mauvaise et qu'elle a droit pour le moins à être étudiée sérieusement.

Avant d'aborder le sujet principal de notre travail, nous retracerons les détails historiques qui nous ont paru les plus intéressants concernant les diverses méthodes de vaccination et de traitement de la fièvre typhoïde par la voie intestinale.

HISTORIQUE

Les premiers essais de bactériothérapie des maladies gastro-intestinales remontent à 1887. A cette date, ESCHERICH (¹) eut l'idée de combattre les fermentations alcalines de l'intestin en ajoutant à la nourriture des cultures de microbes générateurs d'acides.

JAGU, en 1898, essaya de combattre ainsi les fermentations anormales de l'intestin.

QUINCKE, en 1898, employait les levures dans le traitement des diarrhées aiguës et chroniques.

EWALD, BRUDZINSKI mettent cette méthode à contribution dans le traitement de certaines diarrhées infantiles.

Elie METCHNIKOFF, dans ses expériences sur le choléra des lapins, pensa et réussit à démontrer que certains microbes (bacilles lactiques) s'opposaient à la pullulation des vibrions cholériques dans l'intestin de ses animaux de laboratoire et les protégeaient contre le choléra.

CHARIN et LEVADITI, le 9 janvier 1899 (C. R. Académie des Sciences), montrent que les toxines introduites dans le tube digestif étaient en grande partie éliminées.

Mais, dans une série de travaux, CHARIN et LEFÈBRE, NENKI SIEBER et SCHOUNMOWSKI et surtout CARRIÈRE

1. Escherich *Therapeutische Monatschäfte*, Oct. 1887.

(*Annales, Inst. Pasteur*, XIII, 1899, p. 435), basés sur des expériences faites avec la toxine tétanique, tentèrent de prouver que les toxines ainsi absorbées étaient détruites par le suc gastrique.

En 1900, le docteur Rocs essaya l'action laxative des coli-bacilles sur l'homme et obtint quelques bons résultats.

KLEMPERER, après avoir absorbé, en douze jours, un litre et demi de culture stérilisée de vibrions cholériques sur bouillon, a constaté l'efficacité préventive de son sérum contre la péritonite vibrionienne du cobaye.

CALMETTE, GUÉRIN et BRETON, en 1907, immunisent des cobayes contre l'infection alimentaire tuberculeuse en leur faisant ingérer des cultures chauffées à 100°, puis des cultures chauffées à 65°.

FORNARIO, en 1908, essaie la vaccination antipesteuse par voie rectale et obtient des résultats positifs. Il constate les modifications des propriétés humorales chez les animaux en expérience. Il observe la déviation du complément par la réaction de BORDET-GENGOU, dès le deuxième jour après l'absorption du vaccin. Chez tous les animaux l'index opsonique s'est montré plus élevé que celui des animaux normaux.

BRETON et PETIT, en 1908, font de semblables essais de vaccination contre la diphtérie chez le cobaye.

Ce n'est qu'en 1912 que COURMONT et ROCHAIX (à Lyon) firent leurs expériences démonstratives sur les moyens de vacciner contre la fièvre typhoïde par voie intestinale.

Le vaccin qui servit était constitué par des cultures en bouillon de huit races de bacilles d'Eberth tués au bout de huit jours à 53°.

Les bacilles étaient administrés en lavements poussés assez haut dans le gros intestin, à l'aide d'une longue

sonde molle, et additionnés de quelques gouttes de laudanum pour empêcher leur expulsion trop rapide.

Les expériences furent aussi réalisées sur l'homme : on lui injectait, après lavement évacuateur, 40 cent. cubes de vaccin antityphique avec une canule de quarante centimètres.

Ces expériences ont permis de constater :

1° Que ce genre de vaccination était possible;

2° Que l'introduction dans le gros intestin était préférable;

3° Que le sérum acquérait des propriétés antitoxiques, agglutinait le bacille typhique, le lysait et était bactéricide d'une façon constante chez les sujets vaccinés. Les animaux ainsi traités supportaient l'injection intraveineuse de trois doses mortelles de bacilles virulents et leur sérum était capable de neutraliser « in vitro » la toxicité de ces mêmes bacilles. Cette immunité était solide, même après trois mois, et appréciable après six.

Chez l'homme, dix à vingt jours après l'administration du lavement vaccinant, ces auteurs constatent la présence d'anticorps dans le sérum sanguin et, vers le dixième jour, le pouvoir agglutinant monte à 1 p. 300, le pouvoir bactériologique à 1 p. 15 ou 1 p. 20, le pouvoir bactéricide s'élève à 1 p. 200, 1 p. 500 et même 1 p. 1.000.

Ils constatèrent en outre :

Qu'après sept mois, le sérum des personnes vaccinées par lavements de 300 cent. cubes de culture de bacilles d'Eberth ainsi préparée perdait son pouvoir antitoxique, mais qu'on pouvait le faire réapparaître avec un nouveau lavement de 100 cent. cubes ou, mieux, avec trois lavements successifs.

Ils obtinrent aussi, par cette méthode, une atténuation notable de l'infection (*Bull. Inst. Pasteur*, 1913, p. 507). et dans le *Journal de phys. et path. gén.* 1913, ils concluaient :

Que ces injections rectales non seulement étaient vaccinantes, mais étaient capables de réaliser expérimentalement la guérison de la septicémie éberthienne;

Que la destruction des cadavres microbiens dans l'organisme détermine la production d'anticorps, et l'introduction par voie intestinale permet une absorption élective sans réaction notable.

Sur trente-neuf malades ainsi traités, la mortalité fut de 5 p. 100, alors que sur dix-sept malades non traités, elle était de 11,6 p. 100.

Ces auteurs insistent sur le fait que ces lavements font apparaître dans le sérum des propriétés agglutinantes, bactériolytiques et microbicides, dont le maximum est trois semaines après la vaccination, et concluent en signalant que la seule différence avec l'autre méthode est le fait que les anticorps sont moins élevés. Nous verrons plus loin que ce dernier fait n'est que d'une importance relative.

En effet, M.-P. CARNOT montra bientôt après la possibilité chez des porteurs sains de germes typhiques, d'une immunité vaccinale constituée chez ces sujets par voie intestinale et qui ne provoquait ni réaction agglutinante ni anticorps quelconque.

A la même époque, METCHNIKOFF et BESREDKA rendent compte d'une expérience au cours de laquelle deux chimpanzés reçurent chacun 15 cent. cubes de culture de bacilles typhiques tués à 60°. Malgré la faible dose intégrée

par ces animaux, l'un d'eux résista à l'épreuve de la virulence.

Suivirent les travaux de LUMIÈRE qui ne fit que reprendre les expériences de COURMONT et ROCHAIX. Par ses pilules kératinisées de vaccin T. A. B., il évita la voie rectale, assez inconmode, et fit bénéficier l'intestin grêle de sa propriété absorbante. Après vaccination (quatre mois après), ses animaux reçoivent une dose mortelle sans en être troublés. Sa méthode fut appliquée en grand à l'homme pendant la guerre, surtout à titre préventif, mais aussi à titre curatif.

Les améliorations obtenues au moyen de la vaccination par la voie digestive dans le traitement curatif de cent cinquante cas de fièvre typhoïde confirmés ont été rapportés par FOURNIER et SCHWARTZ en 1920. « Quelle qu'ait été la forme revêtue par la maladie, disent-ils, quelque élevé qu'ait été le degré d'intensité ou de gravité de l'affection, il est peu de cas où nous n'ayons pu constater, à un titre quelconque, une action favorable du traitement par l'ingestion de vaccin, si toutefois nous mettons à part ceux où il existait déjà des complications graves par elles-mêmes. » Afin d'éviter les erreurs, les malades ne subissaient aucun autre traitement en dehors des soins d'hygiène, bien entendu.

La question de la vaccination antityphique prit une orientation nouvelle lorsque BESREDKA eut constaté, dans ses expériences célèbres, qu'il suffit de faire ingérer préalablement à des lapins de la bile de bœuf pour sensibiliser leur intestin et les rendre aptes à contracter une septicémie par ingestion de cultures typhiques. Cet auteur eut l'idée de faire avaler à ces animaux, après leur avoir administré de la bile, des cultures chauffées à 60° de bacilles typhiques et paratyphiques. Il put constater que les ani-

maux ainsi préparés résistent ensuite à coup sûr à des inoculations intraveineuses à doses mortelles de bacilles vivants et virulents.

D'après BESREDKA, il s'agit, en pareil cas, d'une vaccination locale, mettant la muqueuse intestinale à même de résister solidement à la pénétration de bacilles typhiques et paratyphiques dans l'économie. Cette vaccination locale ne s'accompagne pas nécessairement de formation d'anticorps dont BESREDKA a pu noter parfois l'absence complète dans le sang des animaux immunisés.

Des tentatives de vaccination, suivant la méthode de BESREDKA, ont été faites chez l'homme : le procédé consiste essentiellement à faire ingérer une capsule de bile de bœuf, puis une dose de vaccin polyvalent typhique et paratyphique. Cette bilivaccination est répétée les jours suivants (trois à six fois de suite).

Trois expériences, dans lesquelles cette méthode a été utilisée sur une large échelle, ont été jusqu'à présent relatées :

1° Expérience réalisée par le docteur VAILLANT, dans le Pas-de-Calais (*Année médicale pratique*, 1923).

Ces expériences donnèrent un intérêt nouveau à la question. Au cours de l'épidémie survenue dans le Pas-de-Calais, pour différentes raisons, le seul moyen de lutte opposé à la maladie fut la vaccination. Mais l'hostilité contre l'injection sous-cutanée de vaccin, qui existait déjà chez les anciens mobilisés, se généralisa après une première injection. (Dans un village situé à un kilomètre d'un foyer épidémique important, cinquante-six habitants reçurent la première injection de vaccin chauffé, quinze seulement acceptèrent la seconde; les autres refusèrent, affir-

mant avoir été rendus trop malades par la première. Il fallait cependant agir; on pensa au vaccin bilé de BESREDKA.

Trois jours de suite pour les adultes, deux jours pour les enfants de moins de sept ans, absorption d'une pilule de bile et d'un comprimé contenant des bacilles typhiques et paratyphiques A et B tués par la chaleur.

Sur une population de deux mille habitants, six cents à six cent cinquante échappèrent à toute vaccination: il y eut parmi eux vingt-neuf cas de typhoïde avant le début de la vaccination et vingt et un après, soit 7,7 p. 100.

Cent soixante-treize habitants furent vaccinés par deux injections sous-cutanées de vaccin chauffé: quatre d'entre eux présentèrent des symptômes de dothiéntérie entre le cinquième et le douzième jour après la seconde injection, soit 2,3 p. 100.

Mille deux cent trente-six habitants absorbèrent le vaccin bilé; cinq furent atteints de la typhoïde dont trois le jour même ou le lendemain de la vaccination et deux seulement au dixième jour après la vaccination, soit 0,7 p. 100.

D'une façon générale, les avantages du vaccin bilé de BESREDKA parurent être les suivants:

Immunité. — Elle paraît indéfinie, mais d'une durée inconnue. Celle du vaccin sous-cutané est longue.

Innocuité. — Pas de réaction violente, pas de gêne fonctionnelle. Dans un village où trois cent quatre-vingt-seize personnes furent vaccinées, quarante-cinq personnes, soit un huitième, présentèrent des malaises peu importants: légères coliques (quinze), un peu de diarrhée le premier

jour (cinq), céphalées (vingt-quatre). Aucun des habitants ne dut abandonner ses occupations habituelles et n'eut à changer sa nourriture; les femmes enceintes ou ayant leurs règles, les malingres, n'éprouvèrent aucun trouble. BES-REDKA fait remarquer que l'immunité étant strictement locale, c'est-à-dire intestinale, s'établit sans participation d'aucun autre organe, d'où il conclut que la tolérance de l'organisme n'est pas compromise en cas de lésion rénale, hépatique ou pleuro-pulmonaire, qui constituent de fréquentes contre-indications à la vaccination par la voie sous-cutanée.

En faveur des intéressés. — Une méthode prophylactique qui s'adresse à l'ensemble de la population doit être acceptée par celle-ci. Or, la vaccination sous-cutanée est actuellement impopulaire. La relation de cette épidémie montre en particulier que les ruraux, à l'époque des moissons, ne consentent pas à s'exposer, dans un but prophylactique, à une indisposition momentanée avec fièvre, malaises généraux, endolorissement local au siège de l'injection.

2° Expérience réalisée au cours de l'épidémie de fièvre typhoïde d'origine hydrique survenue au Prytanée militaire de La Flèche.

Au printemps de 1923, le 8 avril, éclate une épidémie de fièvre typhoïde particulièrement grave. Le 18 avril, vingt-neuf pensionnaires et douze enfants en vacances sont atteints par la maladie. Il est prescrit à l'école une vaccination immédiate pour tous les élèves : par injection hypodermique pour les plus forts et par voie buccale pour les autres. Deux cent cinquante-trois élèves reçoivent le

vaccin par la première méthode, deux cent soixante-huit par la deuxième.

Résultats :

Vaccination sous-cutanée : dix élèves contractèrent la typhoïde dans les vingt jours qui suivirent;

Vaccination *per os* : cinq élèves contractèrent la maladie dans les onze jours suivant l'absorption du vaccin buccal.

Les résultats les plus favorables sont pour la méthode orale : deux fois moins de malades dans les onze premiers jours, alors que les vaccinés par injection contractent la fièvre jusqu'au vingtième. Elle paraît donc plus rapide à apporter l'immunité.

3° Une troisième expérience, plus récente, publiée par CANTACUZÈNE et PANAITESCU. Essai comparé de vaccination antityphoparatyphique par la voie sous-cutanée et la voie buccale (expérience de MORENI).

Mais à ces cas paraissant pourtant fort démonstratifs succédèrent cependant d'autres faits qui, malheureusement, firent naître le doute sur une méthode qui permettait les plus grands espoirs.

Ainsi, le D^r BOHN, dans l'*Hôpital*, en janvier-février 1936, résume les motifs des opinions défavorables portées sur cette thérapeutique.

Au cours de la guerre 1914-18, le professeur VINCENT signale que l'armée anglaise et l'armée italienne ont essayé, puis abandonné, la voie orale.

Le professeur LEMIERRE signale un cas de fièvre typhoïde chez une jeune fille vaccinée au bilivaccin. (Epidémie de Lyon, 1928.)

Le professeur VINCENT rappelle que le professeur BEZANÇON a signalé, à l'Académie de Médecine (le 12 novembre 1929), des cas de fièvre typhoïde chez des malades vaccinés au bilivaccin. Il rappelle également que lors de l'épidémie de Lyon en 1928, malgré la vaccination au bilivaccin, on a enregistré deux mille six cents cas dans la population civile, avec cent soixante-cinq morts, contre sept cas dans la garnison vaccinée par la voie sous-cutanée.

Le D^r CONIL rappelle quatre cas qu'il a publiés en 1926 et en ajoute un cinquième suivi de mort.

Le D^r OSWALD signale un cas après bilivaccin.

Autres faits :

Le professeur ACHARD, un cas, trois mois et demi après bilivaccin.

Le professeur COURMONT, plusieurs cas. Pas de statistique personnelle.

Le D^r BLAMOUTIER, deux cas dont l'un mortel.

Le professeur DUFOURT rappelle les cas de l'épidémie de Lyon en 1928.

Le D^r GALLAIS, trois cas dont un mortel.

Le D^r DE GENNES, plusieurs cas.

Le D^r FLANDIN, quatorze cas.

Le D^r LAPORTE, trois cas.

En conclusion, le D^r BOHN déclara que la vaccination antityphique par voie buccale devait être pratiquement rejetée, sauf peut-être dans les cas où la vaccination par voie sous-cutanée est nettement contre-indiquée.

Cependant, à cette critique fort sévère de la vaccination préventive *per os* s'ajoutent les observations, prises à la même époque, de RATHERY et BLOCK, et de MELNOTTE, laissant subsister un certain espoir sur les résultats que l'on pourrait retirer de cette méthode employée à titre curatif; ils ont écrit notamment :

« ... On ne peut qu'être frappé du nombre de cas de typhoïdes qui se sont déclarées moins d'un an après la vaccination...

« ... Toute vaccination préventive définitive et de longue durée est sujette à caution et justifie les plus grandes réserves.

« ... Il existerait des cas de récidence...

« ... Les vaccins liquides et solides, absorbés par voie buccale, peuvent avoir une action immunisante passagère sur les sujets en instance de fièvre typhoïde, par une modification de la flore intestinale, au moment même où le développement des germes infectieux est à la veille de se produire; ceux-ci agiraient à la manière de bouillons-vaccins, de pansements ou comme les vaccins ingérables anti-colibacillaires dont l'action n'est pas douteuse.

« On put constater, à titre curatif, au début d'une *douthiënterie*, une atténuation et un raccourcissement de la durée d'évolution. Si on peut douter de la vaccination préventive de longue durée, il y a lieu d'espérer cependant en l'action momentanée de ces vaccins, employés comme vaccins préventifs immédiats ou comme vaccins curatifs au début d'une maladie (¹). »

1. Il nous paraît intéressant de mentionner un peu à part les travaux tout récents de Grasset et ses collaborateurs effectués en Afrique du Sud (Transvaal) et dont des extraits et comptes ren-

du ont paru dans les *Bulletins de l'Institut Pasteur* de décembre 1936, janvier 1937 et août 1938, et la *Presse médicale* du 15 février 1939. Malheureusement, leur découverte ne semble pas encore avoir été employée à titre curatif. (Ils ont cependant fait des sérum d'un haut pouvoir antitoxique par leur procédé.)

En 1926, ces auteurs injectèrent à des souris une dose d'« Endo-anatoxine typhique de Grasset » (autolysats microbiens formolés de bacilles typhiques) et obtinrent, chez les animaux traités, « une haute protection à l'injection d'épreuve ».

Les vaccinations humaines, par injections, commencées en 1933, pratiquées chez des sujets de tout âge (nourrissons et vieillards), provoquant rarement une réaction thermique supérieure à 38° et portant sur 500.000 sujets, ont montré que l'indice de mortalité tombe de 1,13 à 0,25 p. 1.000. Par cette méthode, ces auteurs ont obtenu, dix jours après la première injection, avec l'endoanatoxine ordinaire, des pouvoirs agglutinants anti H de 1 p. 3.000 et anti O de 1 p. 800 (l'antigène O correspondant, considéré ici dans son sens le plus large, c'est-à-dire groupant les deux antigènes O et Vi; sens donné par Boivin) (*Bul. Inst. Pasteur* du 31 janv. 1939). Les vaccinations par l'endoanatoxine concentrée ont donné des pouvoirs agglutinants encore plus importants (anti H : 1 p. 10.000 et anti O : 1 p. 5.000).

La vaccination préventive a été aussi tentée par voie buccale sur 77.000 mineurs; les résultats n'ont pas été aussi favorables.

Au point de vue curatif enfin, ce vaccin n'a pas été encore employé. (Rien ne paraît avoir été publié tout au moins.)

MÉCANISME DE L'IMMUNITÉ PAR VOIE ENTÉRALE

Le bacille typhique passant dans le sang, soit parce que la muqueuse normale de l'intestin est capable de l'absorber, soit à la faveur d'ulcérations provoquées par des parasites intestinaux (helminthes ou parasites quelconques), suivant les diverses théories, s'y reproduit activement et provoque une septicémie, première phase de l'infection typhoïdique. Le milieu sanguin se défend assez bien, puisque dix à douze jours après les premiers accidents, le bacille en disparaît. Il est alors attiré vers l'intestin, où il provoque de graves lésions, ulcérations des plaques de PEYER surtout, qui sont en sorte des abcès nécrotiques nombreux et graves. Des complications peuvent survenir.

Si les bacilles sont moins nombreux ou moins virulents, si l'organisme n'est pas en état d'infériorité physique, dans ces mêmes plaques de PEYER, les microbes pénétrants seront phagocytés et l'action se reproduisant plusieurs fois, l'immunisation sera acquise par cette phagocytose même. C'est précisément ce fait, que l'on rencontre chez les porteurs de germes, qui prouve l'existence naturelle de cette vaccination entérale. Peut-on le reproduire expérimentalement? Avec des bacilles virulents, cela est admis avec tous les risques. Avec des microbes morts... Si cette immunité existe, est-elle le fait d'une vaccination locale seule?...

C'est poser tout le problème de l'immunité artificielle, acquise par voie buccale. La question est des plus obscures et nous ne pouvons avoir la prétention de la résoudre, les études médicales d'un étudiant moyen étant forcément insuffisantes; il faudrait des années d'études spéciales. Nous serons obligés de nous en tenir à peu près uniquement aux données classiques et la plupart du temps nos arguments se termineront par un gros point d'interrogation.

Si nous considérons l'immunité naturelle vraie, nous avons appris qu'elle était due :

1° Au fait que le germe ne peut être pathogène que si le sujet infesté a des cellules électives qui absorbent les toxines microbiennes. Ce sont les cellules sensibles de BESREDKA. Le porc, le chien, n'ont jamais de typhoïde, ils n'ont pas de cellules réceptives.

2° L'immunité naturelle peut être due aux humeurs de l'organisme : si on injecte dans le corps de la petite chenille « *Galleria mellonella* » une goutte d'une émulsion de bacilles de Koch, on constate que ces bacilles sont lysés et ne provoquent aucun trouble. De même, le rat lyse la bactériodie charbonneuse que l'on porte dans son sérum (fait vérifié au microscope).

Il s'agit bien là de deux espèces d'immunités, l'une locale, l'autre générale, réduites à leur forme la plus schématique. Dans certains cas, l'immunité locale est due à l'impossibilité pour les bacilles d'atteindre les cellules sensibles (le lapin a son épithélium intestinal normalement protégé par une couche de mucus infranchissable aux bacilles typhiques).

L'immunité artificielle serait due :

Aux anticorps du sérum sanguin;

Aux propriétés de phagocytose des cellules blanches, les deux phénomènes étant du reste étroitement liés.

Pourtant LOEFFLER montra qu'il était possible d'obtenir une immunité localisée aux organes servant de porte d'entrée à l'infection. (Expériences réalisées sur la souris par absorption de sa poudre vaccinale.)

WASSERMANN et CITRON injectèrent à des animaux de laboratoire des bacilles atténués. Suivant que le lieu d'injection était le sang, la plèvre ou le péritoine, ils constatèrent que les anticorps, par la suite, étaient plus abondants dans le sang, le liquide pleural ou le liquide péritonéal. De toute évidence, il existait bien là une immunité locale.

LEISHMANN soigna avec succès une périostite typhique par injections locales de vaccin.

En ce qui concerne la vaccination intestinale, il semble bien qu'il faille surtout penser également à une vaccination locale. En effet, Widal avait bien mis en relief le fait qu'il n'existait aucun parallélisme entre la production des anticorps et l'immunité. Il s'agissait donc bien d'autre chose que de l'immunité générale classique.

COURMONT et ROCHAIX établirent trois courbes représentant respectivement le pouvoir agglutinant, le pouvoir bactéricide et le pouvoir bactériolytique de leurs sujets vaccinés; ils constatèrent que ces courbes n'étaient pas superposables et qu'elles n'étaient pas parallèles avec l'immunité (vaccins par lavements).

FOURNIER et SCHWARTZ mettaient en évidence des agglutinines dans le sang de leurs malades et constataient le même fait.

CANTACUZÈNE et RIEGLER ont aussi prouvé que la muqueuse intestinale absorbait les cadavres microbiens (bacilles morveux tués); ils ont constaté qu'ils étaient ensuite arrêtés, soit dans les ganglions lymphatiques, soit plus loin dans les poumons. Le bacille de Koch présente une migration identique.

Et l'absence de modifications humorales chez des hommes vaccinés par voie digestive a conduit COMBE en 1911, BRUGE, LEISHMANN et WRIGHT en 1913, TRÉMOLIÈRE, LOEW et MAILLARD en 1915 à nier la possibilité d'arriver à une immunité par ce moyen.

Si ce fait est exact, quoique dans certains cas on ait pu mettre nettement en évidence des anticorps dans le sang des animaux ou des hommes vaccinés par cette méthode, il ne prouve en rien l'inefficacité de la vaccination.

BESREDKA a d'ailleurs mis en évidence la présence d'anticorps dans le sang des lapins immunisés contre la typhoïde; mais il a noté qu'ils disparaissent rapidement, sans pour cela influencer aucunement l'état d'immunité. Il a montré aussi que l'indice opsonique était plus élevé chez ces animaux et que leur sérum était préventif pour d'autres animaux. La plus grande quantité d'anticorps s'observait trois semaines après la vaccination; ceux-ci disparaissaient progressivement, l'immunité persistant et continuant à se manifester. En effet, l'inoculation d'une dose mortelle ne tuait pas l'animal. Enfin, les anticorps ne se révélaient qu'après la première vaccination. Désormais, les nouvelles doses de vaccin ingérées n'amènent plus de modification sérique, car la barrière intestinale est devenue infranchissable aux antigènes... Ceux-ci ne pouvant plus pénétrer dans l'intimité des tissus, par suite, l'organisme ne réagit plus et ceci expliquerait l'absence de toute nouvelle formation d'anticorps.

« Ainsi concevons-nous, dit BESREDKA, un animal activement et solidement immunisé, ne possédant pas de traces d'anticorps dans les veines. Rappelons qu'en microbiologie, c'est l'opinion inverse qui prévaut. Non seulement on ne sait pas dissocier l'immunité et l'anticorps, mais on va jusqu'à chercher dans les agglutinines et les sensibilisatrices les mesures de l'immunité. Nous ne saurions trop nous élever contre cette conception qui n'est pas seulement erronée dans bien des cas, mais, en plus, de nature à conduire à des erreurs regrettables... »

La présence d'une grande quantité d'anticorps ne comporte pas nécessairement l'immunité. Les anticorps ne sont que les témoins de l'infection de l'organisme ⁽¹⁾ et des réactions qu'elle provoque de sa part; ce ne sont pas des agents absolus de défense.

L'immunité établie par le tube digestif se réalise très vite, les anticorps n'ont pas le temps d'intervenir, car ils sont de production lente. Le troisième jour, en effet, un animal ainsi vacciné se trouve résistant à l'inoculation d'une dose mortelle de culture virulente.

BESREDKA pensa que cette immunité était due :

1° A une barrière superficielle, formée par la muqueuse elle-même, normale et saine, qui, par son intégrité, confère au lapin son immunité naturelle; barrière qui ne cède qu'aux agents violents : bile.

2° A une deuxième barrière, plus profonde, due à certaines cellules de la paroi, ne se laissant plus pénétrer, sans doute les cellules blanches des follicules clos.

1. En effet, ils diminuent à la fin de la maladie.

Pour WASSERMANN et CITRON, les substances immunisantes se forment en grande quantité dans les tissus en contact permanent avec les microbes, quelle que soit la région (¹). Immunisation locale se produisant au niveau de l'intestin, elle n'est qu'un cas particulier de cette loi générale (²).

L'immunité serait ainsi une propriété locale, acquise sous l'action directe du vaccin et aboutissant secondairement à l'immunité de tout l'organisme. Et la vaccination obtenue par voie parentérale obéirait à la même règle.

On voit tout ce qu'une pareille théorie peut contenir de séduisant. Et, du reste, les applications locales des vaccins ne semblent-elles pas la confirmer actuellement?

CONCLUSION.

Il semble donc possible de conclure :

Que les agglutinines, précipitines, sensibilisatrices, augmentation d'index opsonique ne sont que les témoins de l'immunité, mais ne sont pas les témoins nécessaires.

En effet, au cours d'une typhoïde, le pouvoir bactéricide tombe rapidement pendant la convalescence, alors que l'immunité persiste après la maladie. Et inversement, comme l'ont constaté KATE et STEINBERG chez les typhiques, on peut avoir une rechute, malgré un très fort pouvoir bactéricide du sérum.

Ainsi l'immunité n'est pas fatalement liée à l'existence d'anticorps dans le sérum. WIDAL et SICARD, chez l'homme, ont bien montré qu'ils existent au cours de la

1. Ceci serait en accord avec leur expérience citée trois pages plus haut.

2. Von Pirquet : phénomènes allergiques.

fièvre typhoïde, qu'ils diminuent pour disparaître même pendant la convalescence et après la guérison. Cependant, c'est à ce moment que le sujet est immunisé. Et ces auteurs font de l'agglutination une réaction d'infection, un témoin de l'infection...

On peut encore ajouter que certains malades meurent avec des taux d'agglutination énormes alors que d'autres guérissent avec des taux faibles.

Ne trouve-t-on pas cette discordance au sujet de la valeur immunisante des anticorps, à propos de la réaction de Wassermann (devenant négative avec la guérison de la syphilis)?

Il est donc possible de conclure qu'il peut y avoir désaccord entre l'existence d'agglutinines, les propriétés du sérum et les autres propriétés décrites sous le nom d'anticorps. Il intervient dans l'immunité d'autres facteurs, que nous ne connaissons pas, provoquant une modification certaine de nos humeurs.

On ne peut donc utiliser, pour apprécier le degré de l'immunité, ni la réaction de fixation, ni le pouvoir agglutinant, ni le pouvoir bactéricide, puisque le sérum d'un homme hyperimmunisé peut présenter une réaction agglutinante faible ou nulle, d'après ce qu'on a pu observer fréquemment chez les typhiques guéris et, d'autre part, peut réapparaître ou s'exagérer à l'occasion d'une infection d'une autre nature (appendicite, pleurésie, etc.).

Amphovaccins

En ce qui concerne les amphovaccins, nous verrons que, si leur mode d'action repose sur les mêmes principes, il existe cependant quelques différences qui doivent être mises en relief d'une façon particulière.

Elles tiennent en effet :

1° A leur composition physique : association de lysats microbiens et de corps microbiens;

2° A leur proportion d'éléments étrangers aux bacilles de la série typhique, qui peuvent être à l'origine de certaines complications de la fièvre typhoïde, comme l'ont montré FOURNIER et SCHWARTZ;

3° Enfin, il faut tenir compte du mode d'obtention et d'atténuation des microbes pour en faire des vaccins possédant au maximum leur pouvoir antigénique.

PRÉPARATION

Les cultures microbiennes proviennent d'ensemencements de produits pathologiques sur milieux appropriés, particulièrement adaptés à l'exaltation des pouvoirs antigéniques des bacilles. Ces souches, constamment renouvelées, permettent d'obtenir des germes en pleine activité et au maximum de leur virulence. Ces propriétés acquises par adaptation aux différents milieux organiques confèrent aux amphovaccins une affinité particulière pour les milieux dont ils proviennent. C'est une véritable orientation spécifique des germes.

Ces cultures microbiennes serviront à préparer :

Les lysats;

Les corps microbiens, le tout constituant le vaccin.

FORMULE.

Germes lysés : Bacilles d'Eberth	{	aa 200 millions
para A		
para B		
Colibacilles	{	aa 400 millions
Entérocoques		
Proteus	{	aa 300 millions
Bacilles Pyocyaniques		

Corps microbiens : Idem.

Pour un tube scellé.

STÉRILISATION.

La stérilisation du vaccin est effectuée par le brome, antiseptique puissant à très faible dose, qui assure une stérilisation parfaite des germes traités, tout en respectant leur pouvoir antigénique. On le transforme ensuite avec la plus grande facilité en substance indifférente pour l'organisme, par addition de quelques gouttes d'une solution d'hyposulfite de soude.

Toutes ces manipulations sont rigoureusement contrôlées, ainsi que la parfaite stérilité des vaccins.

ACTION DES LYSATS MICROBIENS.

L'emploi des lysats, protéines en suspension colloïdale issues des corps microbiens a pour effet :

1° De provoquer de la part de l'organisme une réaction de défense immédiate, soit qu'elle soit due à des phénomènes d'ordre purement vaccinal, soit à une action d'or-

dre plus général dépendant des propriétés des colloïdes eux-mêmes;

2° De protéger l'organisme, en atténuant la nocivité des toxines, un peu à la façon des sérums antitoxiques.

Les lysats ont, en effet, la propriété démontrée de franchir la muqueuse intestinale et de diffuser très rapidement dans l'organisme, par voie sanguine et lymphatique. Ce fait est prouvé par une augmentation presque immédiate de la leucocytose, ce phénomène se maintenant pendant plusieurs heures après leur ingestion. Il s'agit bien d'une propriété due aux lysats, puisque l'absorption même à doses massives de microbes tués n'est suivie d'aucune modification de la leucocytose sanguine, si on a le soin de n'administrer avec l'émulsion microbienne aucune protéine soluble, ni aucune trace de milieu de culture. Cette hyperleucocytose est d'autant plus intéressante qu'elle est provoquée chez des malades qui présentent une leucopénie marquée.

Voici quelques exemples de résultats expérimentaux obtenus (¹) :

1^{er} Exemple : 5 cc d'Amphovaccin à 10 h. 40.

Heure	Leucocytes par mm ³	Polynucl. neutroph.	Polyn. éosin.	Polyn. baso.	Lymph.	Monon moyens	Grands mononuc.
9.00	8.400	54 p. 100	1 p. 100	0 p. 100	38 p. 100	4 p. 100	13 p. 100
10.35	9.190	60 —	3 —	0 —	26 —	8 —	3 —
11.15	10.640	50 —	1 —	1 —	34 —	6 —	8 —
13.00	11.320	58 —	3 —	1 —	32 —	4 —	2 —

2^e Exemple : 5 cc d'Amphovaccin à 10 h. 5

Heure	Leucocytes par mm ³	Polynucl. neutroph.	Polyn. éosin.	Polyn. baso.	Lymph.	Monon.	Grands mononuc.
9.00	7.280	62 p. 100	2 p. 100	0 p. 100	31 p. 100	2 p. 100	3 p. 100
10.00	6.950	62 —	1 —	0 —	30 —	4 —	3 —
10.45	8.960	54 —	1 —	0 —	40 —	3 —	2 —
11.15	11.200	61 —	2 —	1 —	30 —	3 —	2 —
12.15	12.880	54 —	1 —	0 —	23 —	19 —	3 —

1. Influence de l'ingestion des lysats microbiens sur la leucocytose sanguine chez les sujets sains par A.-D. Ronchèse. (*Soc. de Méd. et de Climatol. de Nice*, 19 juin 1931.)

3^e Exemple : Amphovaccin à 9 h. 35.

Heure	Leucocytes par mm ³	Polynucl. neutroph.	Polyn. éosin.	Polyn. baso.	Lymph.	Monon.	Grands mononuc.
8.30	7.880	61 p. 100	6 p. 100	0 p. 100	20 p. 100	10 p. 100	3 p. 100
9.30	7.680	58 —	2 —	0 —	34 —	4 —	2 —
10.30	8.960	52 —	2 —	1 —	41 —	2 —	2 —
11.30	8.820	53 —	3 —	0 —	24 —	19 —	1 —
14.30	8.400	59 —	1 —	0 —	23 —	12 —	5 —
16.30	9.100	52 —	1 —	1 —	26 —	19 —	1 —
18.30	12.300	55 —	1 —	1 —	28 —	12 —	3 —

4^e Exemple : 15^{cc} d'Amphovaccin à 8 h. 10.

Heure	Leucocytes par mm ³	Polynucl. neutroph.	Polyn. éosin.	Polyn. baso.	Lymph.	Monon. moyens	Grands mononuc.
7.15	6.420	60 p. 100	1 p. 100	0 p. 100	32 p. 100	5 p. 100	2 p. 100
8.05	6.270	61 —	1 —	0 —	31 —	3 —	4 —
9.30	6.100	70 —	3 —	2 —	18 —	2 —	5 —
10.30	8.400	59 —	4 —	1 —	31 —	3 —	2 —
12.00	8.100	55 —	4 —	1 —	30 —	5 —	5 —

5^e Exemple : 10^{cc} d'Amphovaccin à 6 h. 5.

Heure	Leucocytes par mm ³	Polynucl. neutroph.	Eosin. Polyn.	Polyn. baso.	Lymph.	Monon. moyens	Grands mononuc.
6.00	6.200	61 p. 100	2 p. 100	0 p. 100	27 p. 100	7 p. 100	3 p. 100
6.30	9.100	57 —	5 —	0 —	28 —	3 —	7 —
7.00	10.640	63 —	3 —	0 —	26 —	4 —	4 —
7.30	11.200	54 —	4 —	0 —	26 —	9 —	7 —
8.00	11.520	60 —	4 —	0 —	25 —	7 —	4 —
8.30	12.100	59 —	2 —	0 —	27 —	8 —	4 —
10.00	13.440	70 —	1 —	0 —	14 —	11 —	4 —
11.30	14.300	74 —	1 —	1 —	11 —	10 —	3 —
12.30	14.680	70 —	1 —	0 —	17 —	8 —	4 —
13.30	14.560	62 —	1 —	0 —	30 —	4 —	3 —
14.30	12.520	56 —	2 —	1 —	34 —	4 —	4 —
16.00	10.640	59 —	3 —	0 —	29 —	5 —	4 —
17.30	11.760	68 —	1 —	0 —	26 —	3 —	2 —
19.00	9.600	67 —	1 —	0 —	23 —	6 —	3 —

Ces épreuves et d'autres, calquées sur celles-ci, montrent que les vaccins à base de lysats et de suspension microbienne provoquent, après ingestion, une augmentation rapide de la leucocytose.

Des épreuves semblables, pratiquées seulement avec des émulsions microbiennes pures, dépourvues de lysat et de milieu de culture, montrent qu'après l'ingestion de microbes entiers, il n'y a aucune modification de la leucocytose.

C'est donc aux lysats microbiens que les résultats que nous avons obtenus par l'ingestion d'amphovaccin doivent être attribués. Nous avons eu soin d'opérer avec des pro-

duits ne contenant d'autres protéines que les protéines microbiennes organisées ou à l'état de lysat. Sous forme de germes entiers et par ingestion, les protéines microbiennes ne modifient pas la leucocytose sanguine, probablement parce qu'elles ne traversent pas la muqueuse intestinale. A l'état de lysat, elles provoquent par ingestion une hyperleucocytose qui témoigne d'une absorption rapide.

Ce phénomène d'hyperleucocytose après ingestion n'est pas particulier aux lysats microbiens; on l'observe avec la plupart des aliments dans des conditions qui ont été minutieusement étudiées par le docteur KOUCHAKOFF.

Il n'est pas moins intéressant :

1° D'avoir, par des numérations leucocytaires, la preuve du passage rapide des lysats microbiens dans la circulation et de comprendre ainsi l'action des lysats microbiens ingérés au cours d'infections siégeant loin du tube digestif;

2° De savoir que les microbes entiers tués ne traversent probablement pas la muqueuse intestinale, puisque leur ingestion, lorsqu'elle n'est accompagnée de l'ingestion d'aucune autre protéine, ne provoque aucune modification de la leucocytose;

3° De signaler que les réactions leucocytaires immédiates qui suivent l'ingestion de lysats sont l'inverse des réactions leucocytaires consécutives à l'injection des vaccins microbiens.

L'association lysats-corps bactériens entiers permet donc d'escompter une valeur thérapeutique accrue, les microbes entiers constituant la base du vaccin local, les lysats nous laissant espérer une vaccination de l'organisme plus étendue, plus généralisée, se rapprochant davantage de la vaccination générale par injections.

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

I

RECHERCHE DES ANTICORPS CHEZ LE LAPIN

Chez le lapin, les épreuves d'agglutination n'ont pas donné de résultats positifs. Chez un lapin vacciné du 2 décembre 1937 au 8 décembre 1937, les agglutinations faites les 6, 9, 12, 17 et 22 décembre ont toutes été négatives.

II

ÉPREUVES DE LA VACCINATION

A. — *Recherche de la dose minima de bacilles d'Eberth mortelle pour le lapin.*

Le lapin est naturellement très résistant à l'infection typho-paratyphique; pour faire fléchir son immunité naturelle, il faut le soumettre à la préparation par la bile (BESREDKA). Il faut donc donner *per os*, la veille de l'inoculation, 10 cent. cubes de bile, laisser l'animal à jeun, donner avant l'inoculation encore 10 cent. cubes de bile.

EXPÉRIENCE I.

a) 27 décembre 1937 : Préparation par la bile du lapin I.

28 décembre 1937 : Inoculation par la voie veineuse de ce lapin avec 1 cent. cube d'une émulsion (13 milliards) provenant du mélange en parties égales des cultures de vingt-quatre heures de trois souches d'Eberth.

28 décembre 1937 : Mort du lapin en moins d'une heure. A l'autopsie : reins fortement congestionnés et très gros.

b) 29 décembre 1937 : Un lapin II, vacciné et préparé par la bile est inoculé avec 1 cent. cube d'une émulsion aussi concentrée que la précédente.

Le lapin II vacciné meurt comme le lapin I dans un espace de temps aussi court. Cette expérience montre que la dose de 13 milliards de bacilles est trop forte. On décide de recommencer avec une dose beaucoup plus faible.

EXPÉRIENCE II.

12 janvier 1938 : Le lapin III non vacciné est inoculé après préparation par la bile avec 2 cent. cubes d'une émulsion d'Eberth contenant 1,5 milliard par cent. cube, soit 3 milliards de germes.

Le 13 janvier : Le lapin est affaibli, ne mange pas, diarrhée.

Le 14 et jours suivants : L'animal se porte mieux.

Le 17 janvier : Il semble ne pas être incommodé par l'inoculation.

Le 18 janvier : Mort de l'animal.

Conclusion : La dose de 3 milliards dans 2 cent. cubes d'émulsion semble faible.

EXPÉRIENCE III.

Le 19 janvier : Après préparation par la bile, inoculation dans la veine du lapin IV non vacciné avec 1 cent. cube d'une émulsion de 5 milliards.

Mort : dix heures après l'inoculation.

Conclusion : Cette dose paraît convenable.

B. — *Recherche de l'immunité acquise.*

Le 16 mars 1938 : Début de vaccination des lapins V et VI.

Le 23 mars : Fin de la vaccination.

Le 21 avril : Après préparation par la bile, inoculation avec 1 cent. cube d'une émulsion de 6 milliards de germes provenant des cultures de trois souches d'Eberth des lapins V, VI, VII et VIII, ces deux derniers servant de témoins.

Lapin V. — Lapin vacciné.

Le 20 avril : Préparé par la bile. Inoculé le 21.

Le 22 avril : Très légèrement abattu, mange quand même.

Le 23 avril : Œil vif, mange bien, température à 16 heures : 37°2.

Le 25 et jours suivants : Se porte bien. Survie, le 2 mai.

Lapin VI. — Lapin vacciné.

- Le 20 avril : Préparé par la bile. Inoculé le 21.
Le 22 avril : Très légèrement abattu. Mange.
Le 23 avril : Œil vif. Température à 16 heures : 37°3.
Le 25 et les jours suivants : se porte bien.
Le 2 mai : Survie.

Lapin VII. — Lapin témoin.

- Le 20 avril : Préparé par la bile. Inoculé le 21.
Le 21 avril : Au soir de l'inoculation, très abattu.
Le 22 avril : Au matin, n'a sensiblement pas bougé de place, n'a rien mangé. Le soir, *idem*.
Le 23 avril : Au matin, semble un peu moins abattu, boit un peu. Température à 16 heures : 36°9.
Le 25 avril : Diarrhée très abondante.
Le 26 avril : Mort.

Lapin VIII. — Lapin témoin.

- Le 20 avril : Préparé par la bile, inoculé le 21.
Le 22 avril : Abattu; mange un peu.
Le 23 avril : Beaucoup moins abattu. Température à 16 heures : 37°5.
Le 25 et jours suivants : Se porte assez bien, mais n'a pas la vivacité des vaccinés.
Le 2 mai : Survie.

III

RECHERCHE DES ANTICORPS CHEZ DES SUJETS VACCINES PAR L'AMPHOPROPHYL T. A. B. (1)

Cette recherche a été faite chez un total de quinze sujets vaccinés par l'*Amphoprophyl*, dont dix femmes et cinq hommes. Les femmes ont été choisies de préférence aux hommes, car celles-ci sont plus rarement immunisées contre la typhoïde du fait qu'elles ne reçoivent pas la vaccination T.A.B. ordinairement acquise par les hommes au cours de leur service militaire. Parmi les cinq hommes, deux avaient été déjà vaccinés à l'armée.

Les épreuves d'agglutination ont été effectuées chez les quinze sujets avant et après l'absorption du vaccin. Les recherches des agglutinations postérieures à la vaccination ont été faites toutes les semaines pendant un mois et plus, suivant les cas.

Sur les quinze personnes, trois agglutinaient des souches d'Eberth, Para A et Para B, avant l'absorption d'*Amphoprophyl*.

Chez douze pour lesquelles l'épreuve préalable était négative, quatre ont agglutiné les souches d'Eberth, Para A et Para B après leur vaccination, à des taux allant de 1 p. 15 à 1 p. 100.

Chez les trois personnes agglutinant avant la vaccination, deux ont eu leur pouvoir agglutinant initial faible, sensiblement augmenté par l'*Amphoprophyl*, tandis que ce vaccin, chez la troisième, n'avait aucun effet sur l'intensité de l'agglutination.

1. Association vaccinale de lysats et de corps microbiens. T.A.B.

IV

EXPERIMENTATION CLINIQUE

OBSERVATION n° 1.

(Due à l'obligeance du D^r D..., Montpellier.)

B. S..., 16 ans. — Le 24 novembre, se plaint de céphalées, asthénie, malaises généraux. Température : 39°6.

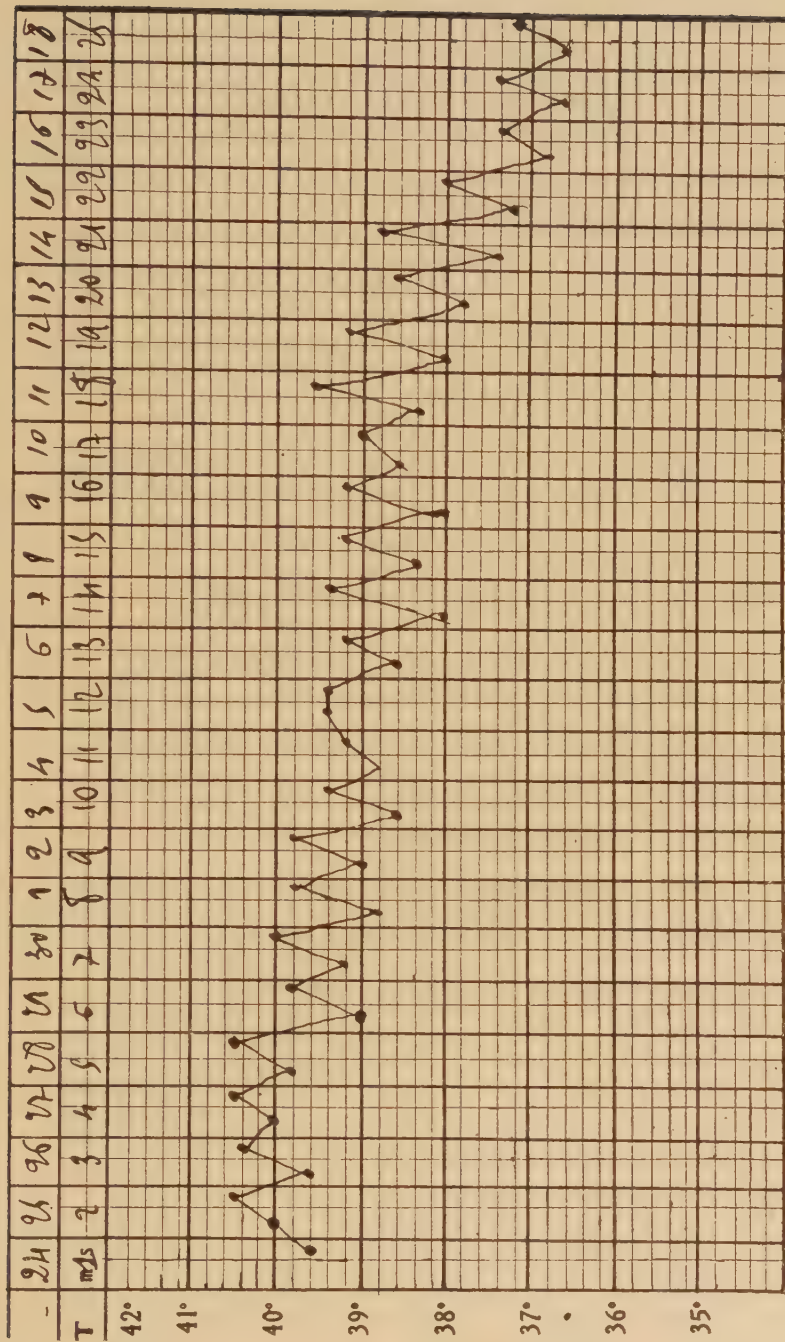
Le médecin appelé constate : Température : 40°. Téphos intense, délire la nuit, hallucinations. Soubresauts, lèvres présentant des fuliginosités. Pouls : 120.

Il ordonne : Vaccinothérapie T.A.B. *per os*, deux ampoules par jour. Bains progressivement refroidis. L'état du malade s'améliore très rapidement : Pendant quatre jours, 40° le matin, 40°5 le soir. Puis 39°-39°8 quatre autres jours; 38°-39°5 ensuite et, au bout de dix jours, la fièvre tombe en lysis.

La maladie a duré vingt-trois jours et n'a présenté aucune complication.

Fièvre typhoïde grave. Vaccin précocce. Raccourcissement très sensible de la durée de la maladie. Pas d'incident secondaire.

Observation n° 1. — B. S., 16 ans. D^r D.



OBSERVATION n° 2 (Docteur F...).

D. G..., 16 ans. — Malade depuis quatre à cinq jours, céphalées. Inappétence.

Le 15 novembre : Température, 40°6. Mis en observation. Quinine. Lavement désinfectant intestinal. Après quelques jours, signes cliniques de dothiéntérie. Hémoculture positive. Glace sur le ventre. Diète liquide. Uraseptine.

Le 21 novembre, on commence l'ampho-vaccin T.A.B.

Le 23, la température tombe à 39°.

Le 27, nous constatons une chute en lysis.

Le 29, la température redevient normale. Sur l'insistance de l'entourage, on alimente légèrement le malade, et, malgré toutes les prescriptions et les recommandations, on donne de la viande.

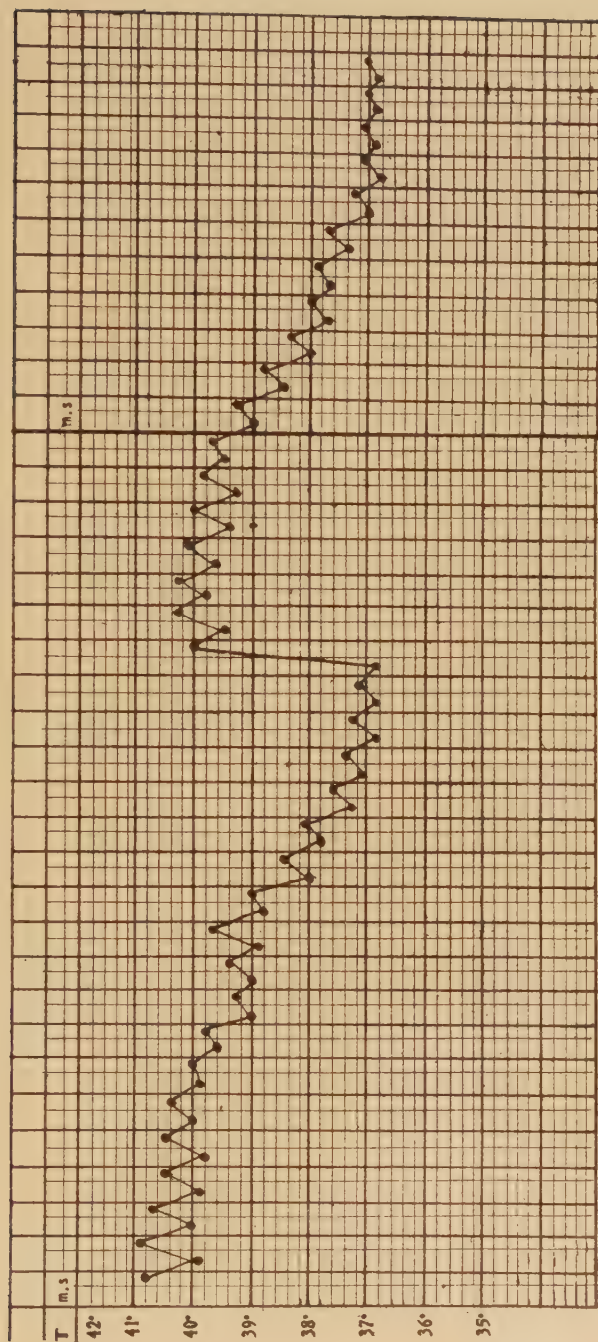
Le 3 décembre, rechute.

Le 4, on reprend l'amphovaccin. On constate aussitôt une baisse de température et une défervescence en lysis.

Le 20 décembre, le malade va tout à fait bien.

En résumé, nous avons constaté chez ce malade, à deux reprises différentes, l'évolution de la maladie diminuer d'un bon tiers du cours ordinaire, par notre traitement.

Observation n° 2. — D. G., 16 ans. D^r F.



OBSERVATION n° 3 (D^r G..., Alpes-Maritimes).

M. O. S..., âgé de 18 ans. — Aucun antécédent. Début brusque le 17 septembre avec température à 40° et douleurs violentes dans le ventre, côté droit.

La veille, le malade était, paraît-il, dans un état de santé normal.

Le début fut si brusque et violent, avec température à 40° et douleurs si aiguës du ventre, qu'on eût pu penser d'abord à une attaque d'appendicite.

Pendant les dix jours suivants, diarrhée continue et si profuse que le malade ne pouvait contrôler ses selles.

Pas d'autre symptôme de typhoïde; hémoculture positive à l'Eberth.

La maladie évolua tout le temps avec une température très élevée et un état de collapsus très marqué, sans complication toutefois.

L'amphovaccin T. A. B., commencé le 27 septembre à la dose de deux et puis trois ampoules, fut continué jusqu'au 23 octobre.

Pas de sédation marquée des symptômes par l'action du vaccin, mais vu la gravité très grande de cette typhoïde, il est probable que sans lui l'évolution eût été plus longue et pas exempte de complication. Or, cette typhoïde a évolué très normalement, malgré son intensité.

OBSERVATION n° 4.

(Observation due à l'obligeance du D^r B...)

M. D..., 15 ans. — Début très brusque, le 11 décembre 1938.

40° de température le 12 décembre. Courbature, céphalée. Pendant trois jours, cette température se maintient. La boisson habituelle de la malade était de l'eau de cistérne.

Le 15 décembre, apparition de taches rosées. Saignement de nez peu abondant. Constipation. Le séro-diagnostic est positif au bacille d'Eberth. On commence l'administration du vaccin le même jour (15 décembre).

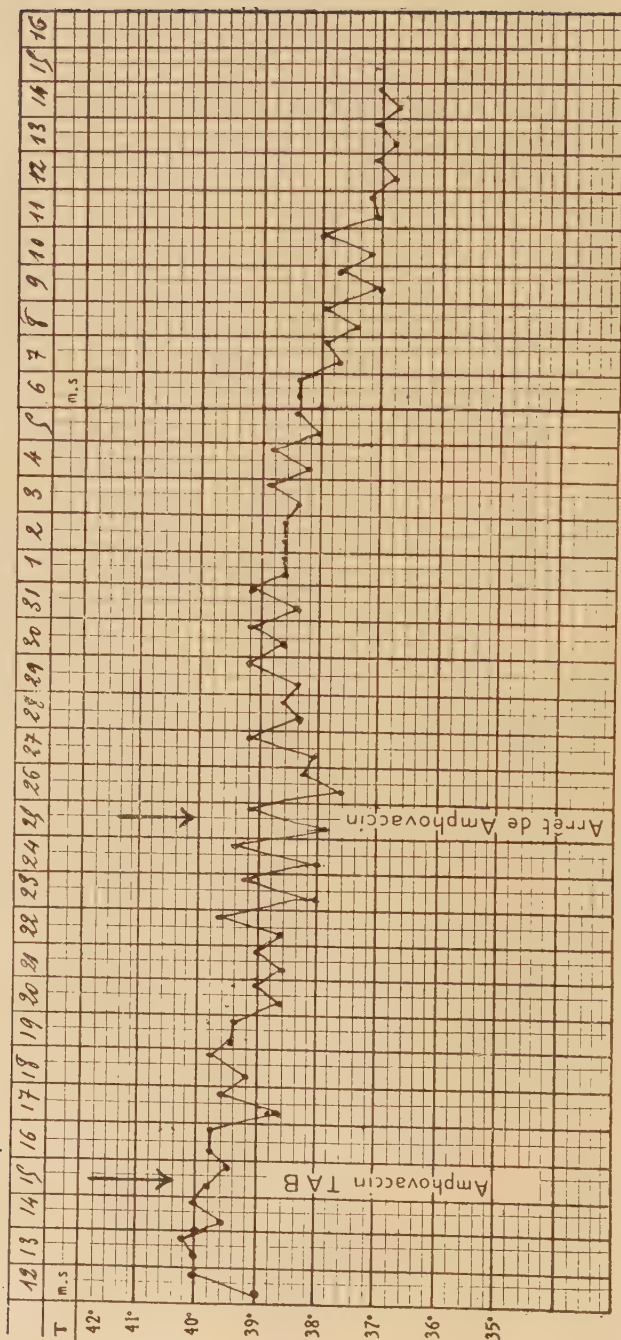
Le 17, la diarrhée apparaît. Pas de tymphos. La fièvre tombe progressivement.

Le 25 décembre, en plein lysis, on suspend le traitement vaccinal. La courbe de température marque alors les jours suivants une reprise de la fièvre, légère, mais soutenue.

Enfin, tout rentre dans l'ordre le 11 janvier, un mois après le premier jour de maladie.

L'influence du vaccin a été, ici, des plus nettes.

Observation n° 4. — Mauricette D., Dr B.



OBSERVATION n° 5.

(Hôpital mixte de Béziers, service du D^r S...)

J. N..., 13 ans. — Entre à l'hôpital le 25 juillet avec une température de 39°7. Douleurs abdominales, nausées. Pas de vomissements.

Diagnostic incertain.

On fait cependant de l'amphovaccin + adrénaline dès l'entrée, avec glace sur le ventre, lavements froids additionnés d'aniodol.

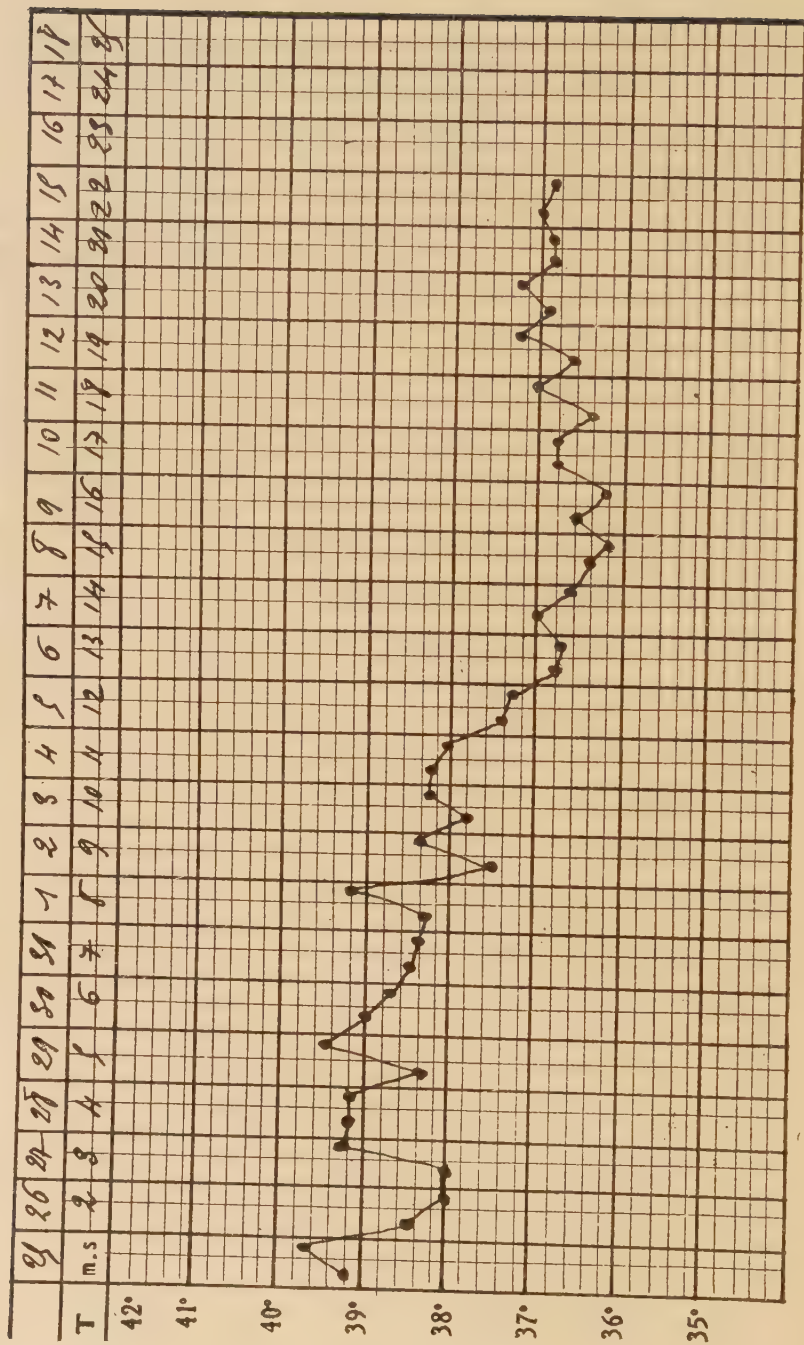
Le patient accuse de violents maux de tête durant les dix premiers jours. On constate, en plus, deux épistaxis deux jours de suite, le septième et le huitième jour. Les selles sont devenues fétides. La rate n'est pas perceptible et il n'est pas apparu de taches rosées. Le typhos est accentué. Sérodiagnostic positif au bacille d'Eberth à 1 p. 500.

Dès le huitième jour, la température tombe à 37°5-38°; la descente est progressive et classique.

Le seizième jour, on arrête toute médication.

Traitement précoce : fièvre typhoïde avortée.

Observation n° 5. — J. N., 13 ans. Hôpital Mixte de Béziers, Dr S.



OBSERVATION n° 6.

(Hôpital civil et militaire de Sète, service du D^r C...)

M. L..., 16 ans. — Entre pour : Anorexie. Fièvre (39°). Epistaxis les jours précédents. Langue saburrale; pas de tufos. Gargouillements dans fosse iliaque droite. Constipation.

Absorption de coquillages quinze jours avant. (Il est à noter qu'il s'agit d'une nouvelle arrivée à Sète.)

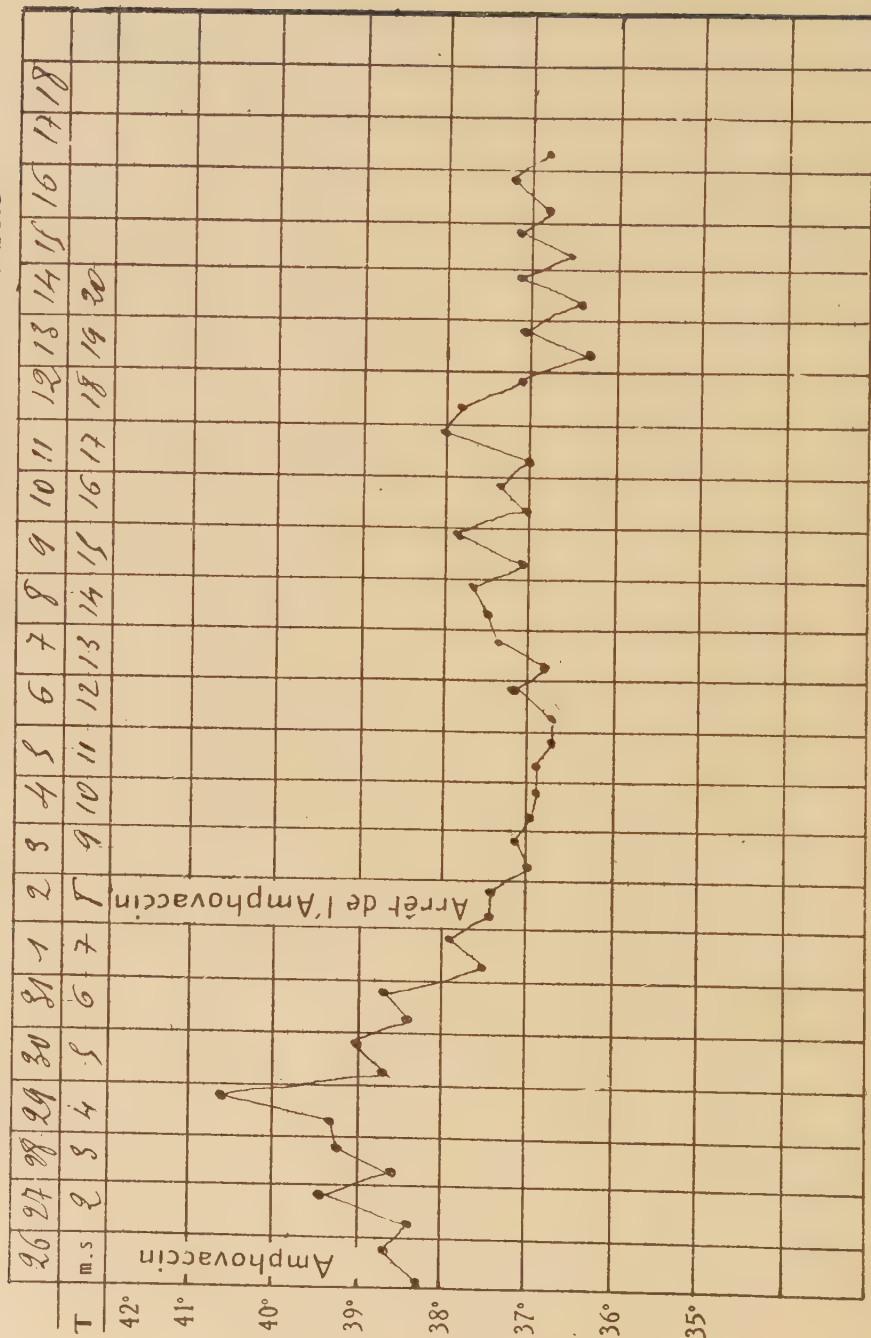
Dès son entrée, on administre quatre ampoules d'amphovaccin T. A. B. par la bouche.

Voir la courbe qui traduit bien l'évolution.

N. B. — Typhoïde confirmée par sérodiagnostie : 1 p. 500 (Eberth).

Traitement précoce : fièvre typhoïde avortée.

Observation n° 6. — M. L., 16 ans. Hôpital Civil et Militaire de Sète



OBSERVATION n° 7.

(Due à l'obligeance du D^r B...)

A. S..., 12 ans (déjà vacciné en sous-cutanée). — Début brusque le 20 février. Température : 39°4-39°8.

Le malade se plaint : de céphalées, de selles douloureuses, mi-liquides, peu abondantes, assez fréquentes (trois à quatre par jour), de douleurs dans les fosses iliaques.

Dans les anamnestiques : absorption de coquillages le 6 février.

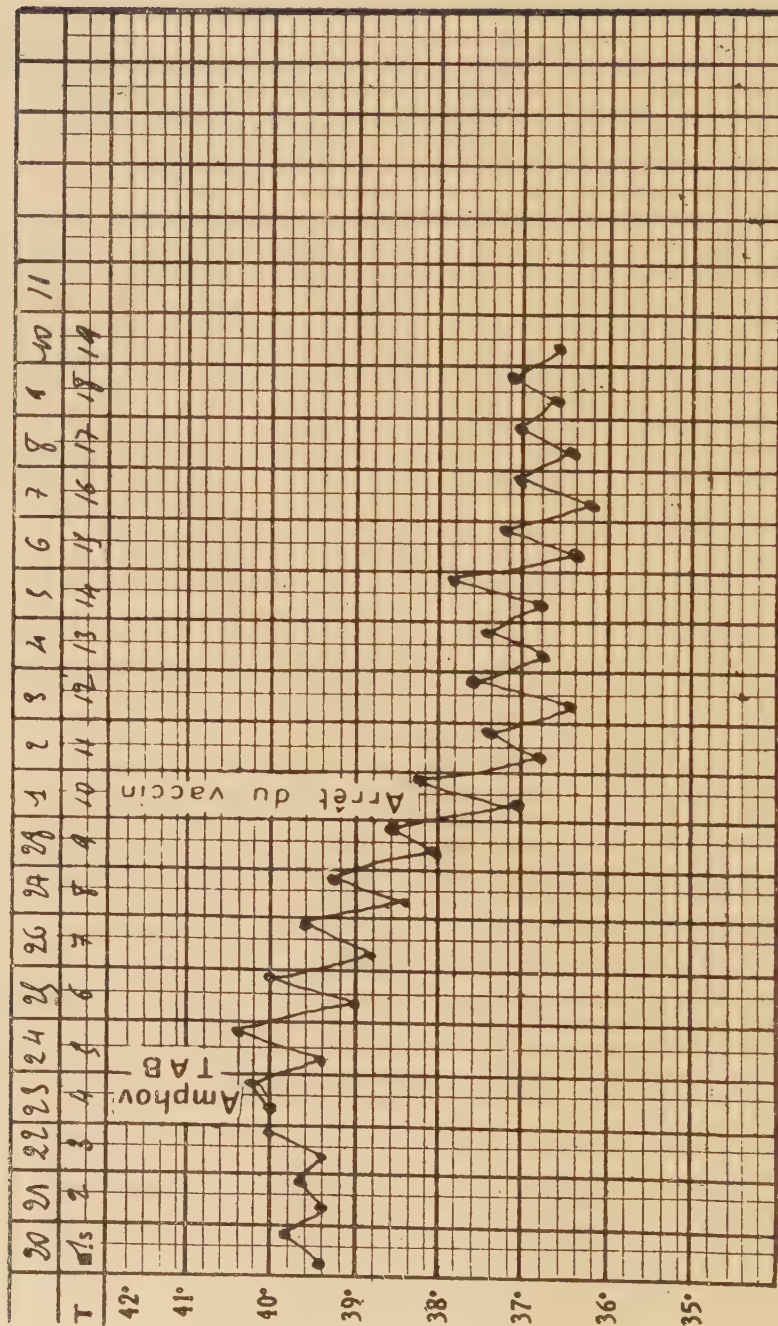
En plus, un point de Mac-Burney sensible, pas de nausées.

Premier traitement : Diète hydrique, glace sur le ventre, lavement froid additionné d'eau oxygénée. Collargol en potion.

Le 23 février, épistaxis et résultat du sérodiagnostic : positif à 1 p. 250 (Eberth). Le malade prend alors deux ampoules d'amphovaccin T. A. B. par jour avec X gouttes d'adrénaline au millième. Le lendemain apparaissent des signes assez discrets de bronchite, toux assez fréquente. La température, deux jours après, commence à baisser. Le quinzième jour, petit crochet, 37°8. C'est le dernier accès.

Traitement précoce : typhoïde avortée.

Observation n° 7. — A. S., 12 ans. Dr B.



OBSERVATION n° 8.

(Due à l'obligeance du D^r S...)

M^{me} L... — Infection intestinale indéterminée.

Le médecin est appelé le 10 octobre par la malade qui se plaint d'état nauséux, vertiges, céphalées occipitales et surtout de grande asthénie généralisée. Etat qui aurait commencé huit jours avant la consultation.

Le ventre est souple et ne présente que quelques gargouillements. Les selles sont pâteuses et assez fréquentes, trois à quatre par jour.

La température est assez peu élevée; elle oscillera pendant huit jours qui suivront entre 38 et 38°6.

Aucun antécédent.

Premier traitement : Diète hydrique, lavements antiseptiques avec eau bouillie additionnée d'eau oxygénée, absorption d'acétyl-tanin.

Le sixième jour hémorragie profuse d'origine intestinale.

On ajoute au premier traitement deux ampoules d'amphovaccin T. A. B. et 0 gr. 50 de cryogénine en deux prises. Il est fait des lavages intestinaux, additionnés d'eau oxygénée à basse pression.

Trois jours après, l'hémorragie s'arrête; cependant, quelques caillots résiduels pendant plusieurs jours. Les lavements sont clairs et le sang disparaît.

On ajoute au traitement quelques gouttes d'adrénaline à 1 p. 1.000.

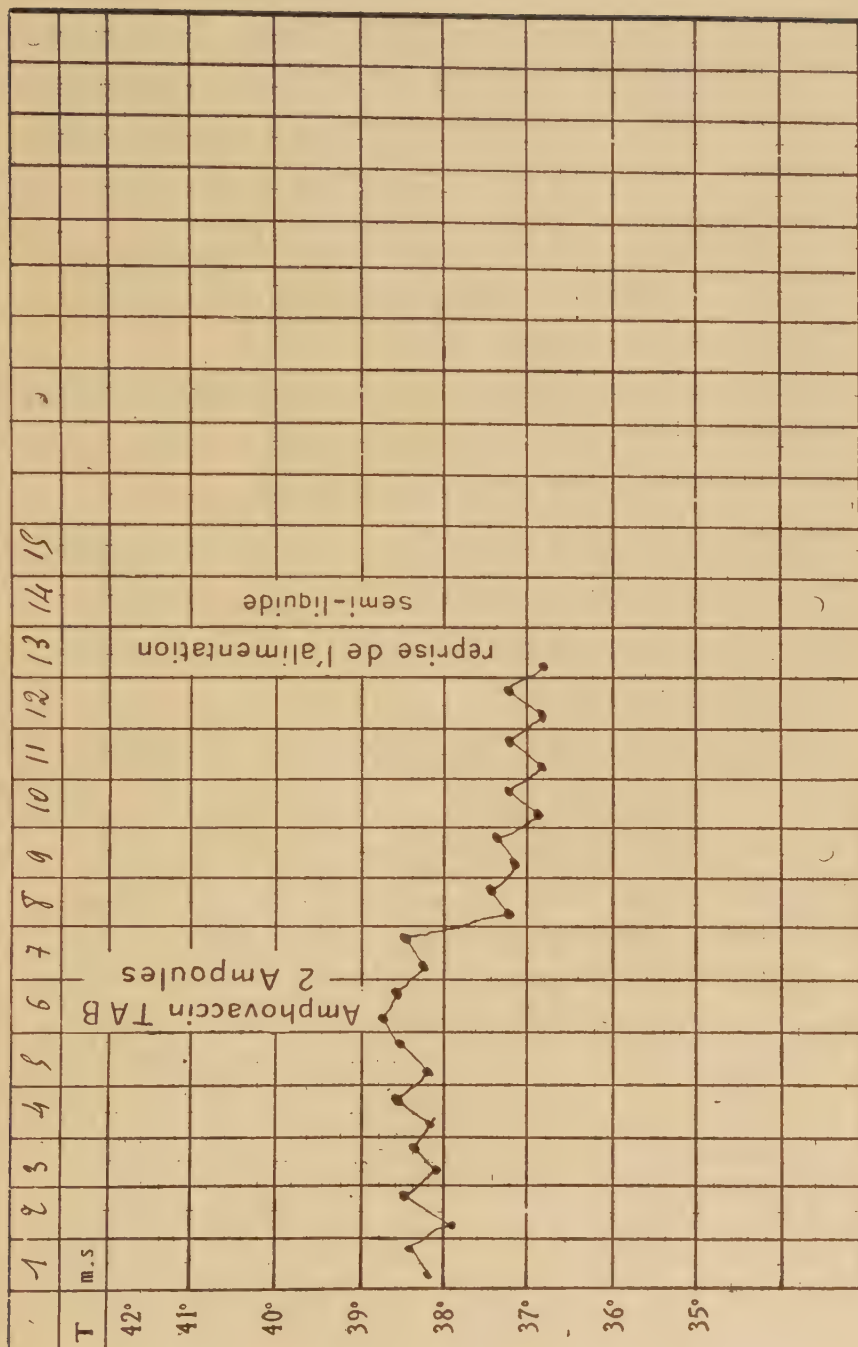
La température tombe brusquement le neuvième jour de traitement à 37°2 le matin, 37°4 le soir.

On continue l'amphovaccin jusqu'à apyrexie complète; la malade commence à se réalimenter.

Il n'a pas été fait de traitement hémostatique.

Traitement précoce : guérison rapide.

Observation n° 8. — M^{me} L. Lapeyrade. D^r S.



OBSERVATION n° 9.

(Hôpital mixte de Béziers, service du D^r S...)

B. J..., 18 ans. — Entré à l'hôpital le 26 mars pour douleurs violentes au côté droit. Température : matin, 38°; soir, 40°5. Pouls : 120.

Aspect général d'appendicite aiguë : la veille était en excellent état.

Antécédents : coquillages le 10 mars.

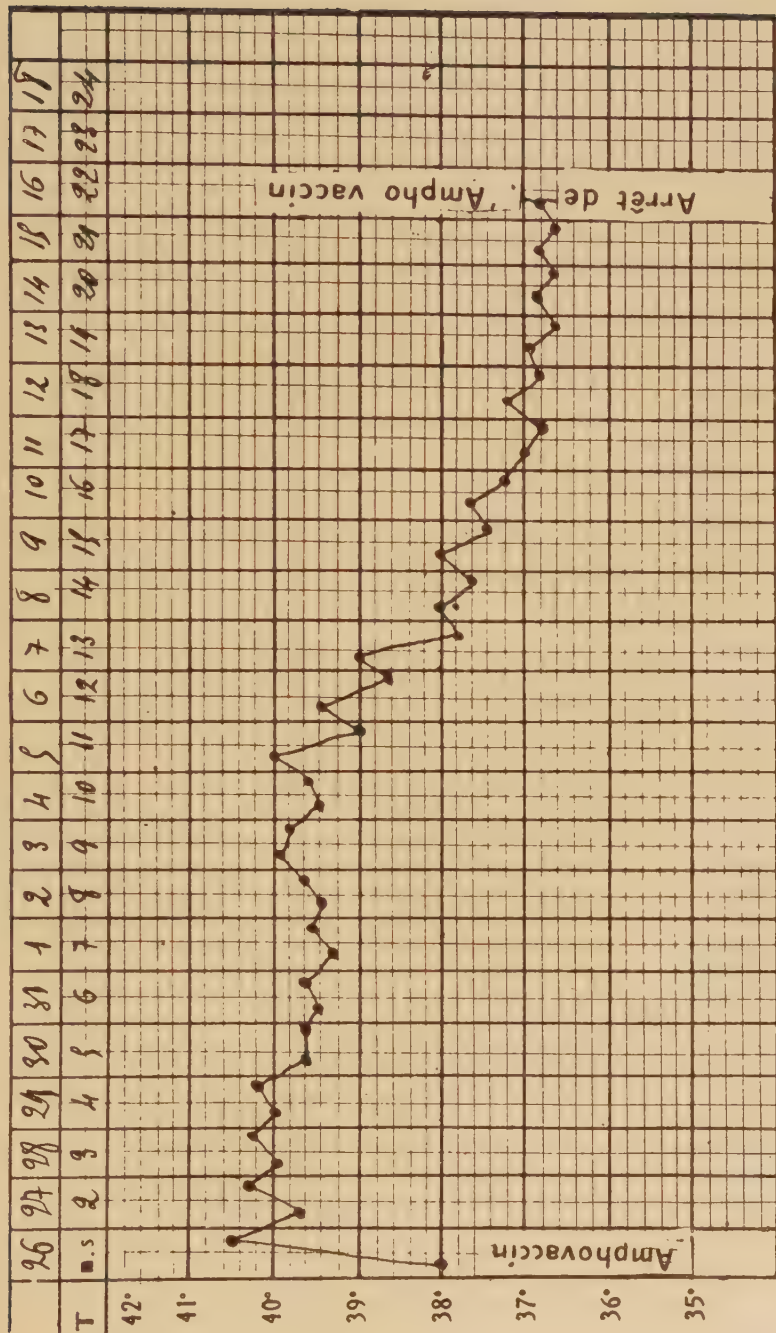
On a commencé par des applications de glace et lavements froids, additionnés de quelques gouttes d'aniodol. Dès le lendemain du jour d'entrée, administration de deux ampoules d'amphovaccin T. A. B. et de XX gouttes d'adrénaline à 1 p. 1.000.

Le sérodiagnostic est positif au bacille d'Eberth le neuvième jour à 1 p. 250. Pendant les onze premiers jours, état de torpeur très accusé, quelques diarrhées, pas de taches abdominales, pouls dicrote par intermittence.

Pourtant, dès le cinquième jour, la température, qui était supérieure à 40°, descend d'un demi-degré; c'est la chute en lysis classique, mais très précoce (elle s'étendra du neuvième au seizième jour de la maladie). On continue l'amphovaccin jusqu'au vingt et unième jour (15 avril).

Traitement précoce : typhoïde avortée.

Observation n° 9. — J. B., 18 ans. Hôpital Mixte de Béziers Dr S.



OBSERVATION n° 10.

(Due à l'obligeance du D^r B...)

S. M..., 16 ans. — Maladie débutant le 16 mars par lassitude générale; fièvre.

Le docteur est appelé le 20 mars et constate : Troubles digestifs (selles molles et gargouillements, douleur sourde à droite, Mac Burney sensible). Asthénie généralisée, sans tumphos.

Antécédents : eau de puits contaminée.

On prescrit alors une potion au collargol, glace sur le ventre et diète hydrique.

Le sérodiagnostic est fait et se trouve positif à 1 p. 250. On ordonne deux ampoules d'amphovaccin T. A. B.

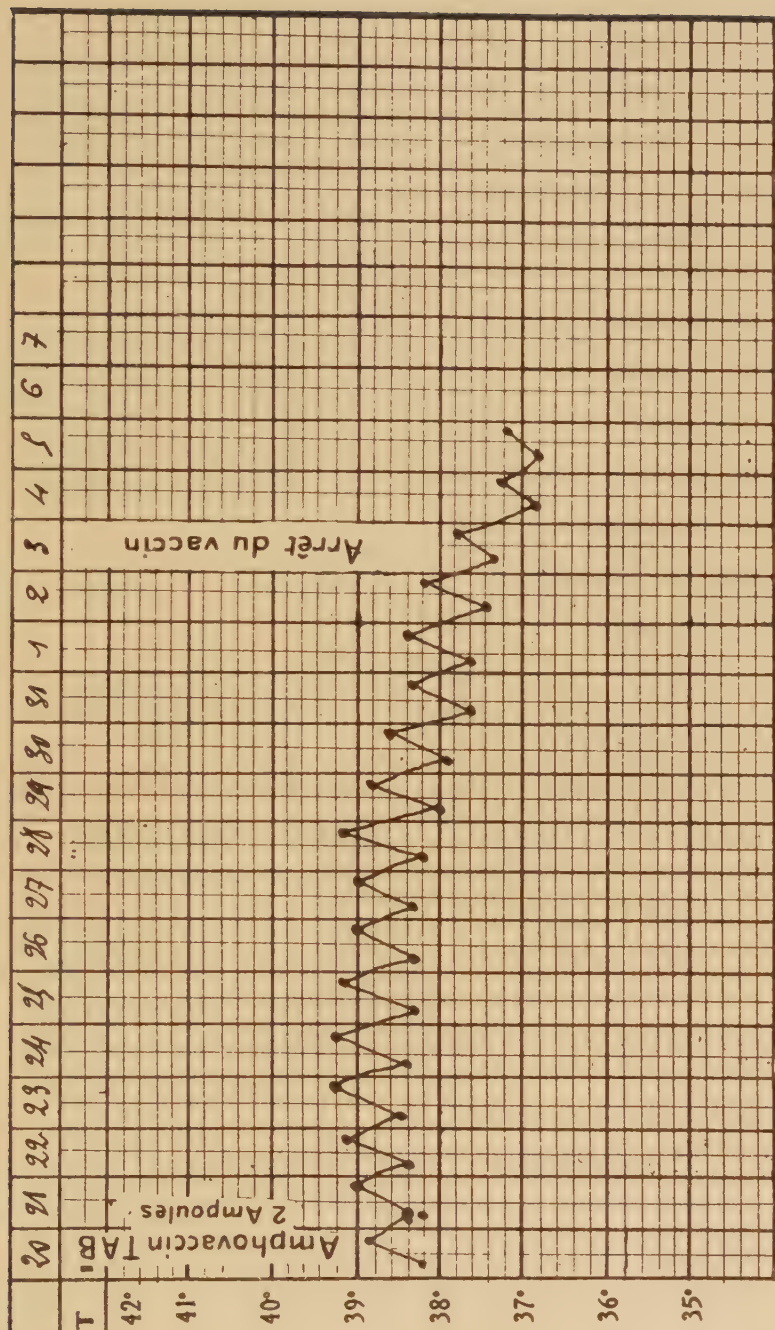
Cinq jours après, le 25 mars, le malade tousse et est assez abattu.

Le 29 au matin, la courbe de température descend à 38° et, dès lors, suivra une évolution favorable en lysis des plus classiques. C'est le neuvième jour de traitement par le vaccin. Il sera interrompu le 1^{er} avril, quinzième jour de maladie.

Le patient entre en convalescence.

Traitement précoce : typhoïde avortée.

Observation n° 10. — S. M., 16 ans. D^r B.



OBSERVATION n° 11.

(Hôpital mixte de Béziers, service du D^r S...)

M^{me} G. M..., 35 ans. — Entré le 6 mars pour malaises, céphalées, faiblesse générale.

La température de la malade est assez peu élevée : 38°4.

Pendant les huit premiers jours, la fièvre sera peu accentuée et le diagnostic sera des plus douteux. Cependant, l'abdomen est ballonné, avec quelques gargouillements surtout à droite, et le 8 mars, au matin, se produit un épistaxis assez abondant.

Le onzième jour, le séro-diagnostic est positif pour le bacille d'Eberth, à 1 p. 250.

Le 17 mars, on constate l'apparition de trois taches rosées sur les flancs; elles disparaissent progressivement cinq à six jours après.

Le premier traitement a consisté d'abord en l'administration de lavements froids, additionnés de quelques gouttes d'aniodol et en l'application de glace sur le ventre.

Le 14 mars, la température est à 40°. L'auscultation révèle un cœur rapide et irrégulier. On administre alors du Solucamphre en ampoules de 2 cent. cubes, matin et soir, et du sérum physiologique. La température des jours suivants se maintiendra à 39°-40°. Le pouls est toujours aussi rapide.

Du vingtième au trentième jour de maladie, on adjoint au traitement des injections d'extrait surrénal, de l'hémopylore buvable et des extraits hépatiques.

Ce traitement semble avoir la plus heureuse influence. les symptômes vont s'améliorant, la température et le pouls

deviennent normaux. Mais, le 7 avril (trente-troisième jour), la fièvre se rallume et remonte progressivement.

Le 15 avril (sept jours plus tard), nous sommes à nouveau à 39°-40°; la malade est abattue le jour, agitée la nuit; le cœur, très rapide (140 pulsations), est encore irrégulier. On commence alors à donner de l'amphovaccin T. A. B. à la dose de deux ampoules par jour et on continue toujours le Solucamphre ininterrompu depuis le début. La courbe traduit bien l'image de l'évolution nouvelle. Le 10 mai, la malade est guérie.

Traitement particulièrement tardif par l'amphovaccin, mais suivi immédiatement par la guérison. Le premier traitement par les extraits opothérapiques est resté sans effet.

OBSERVATION n° 12.

(Hôpital mixte de Béziers, service du D^r S...)

R. N..., 10 ans. — Ce cas particulièrement sévère débute le 7 avril avec : Une température de 39°4; bruits du cœur assourdis; respiration oppressée; ventre tendu et douloureux, météorisme important.

Le sérodiagnostic, fait le onzième jour, confirme une typhoïde à bacilles d'Eberth. Taux d'agglutination : 1 p. 100.

Pendant quatorze jours, la température oscille entre 38° et 40°5, malgré tout traitement : lavements froids + aniodol, glace sur le ventre et amphovaccin T. A. B. matin et soir. Adrénaline.

Le dixième jour, signes de bronchite, toux fréquente et grasse. Abattement considérable. Il est fait une injection d'Eucalyptine et des frictions à l'onguent Tubérol. Le vaccin est toujours continué à la même dose.

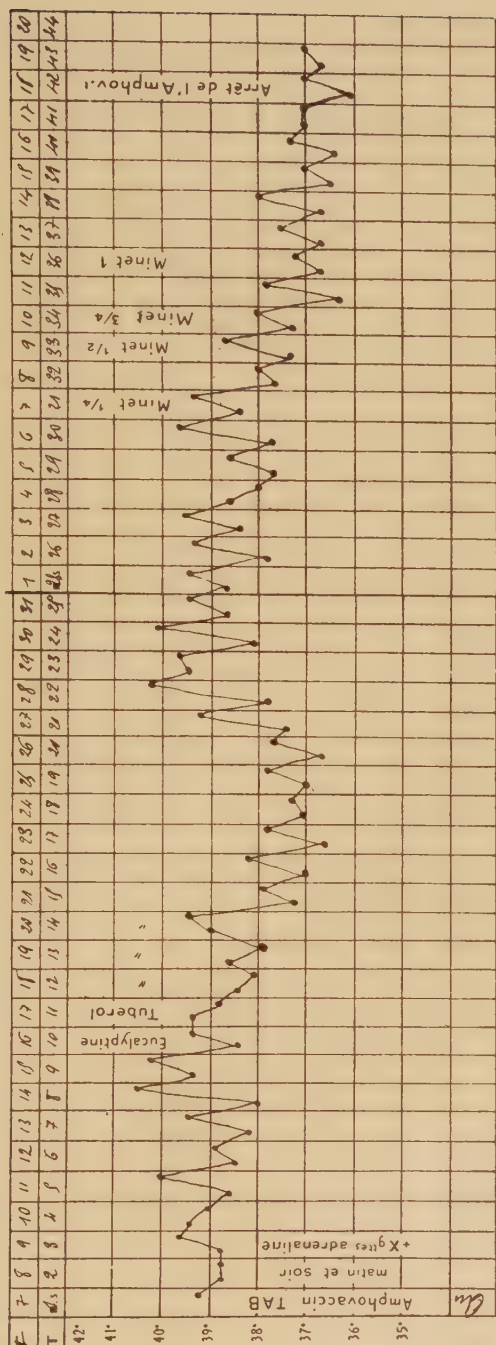
Le 21 juillet (quinzième jour de maladie), la température tombe brusque de 39°5 à 37°2. Il suit une semaine d'apyrexie. Tous les signes se sont atténués au point que la maladie semble terminée.

Mais, le 27 juillet, la fièvre remonte : 39°2. Il s'agit d'une rechute durant laquelle on observera surtout des symptômes respiratoires prenant un aspect inquiétant. Le 31 juillet, on adjoint au traitement des injections progressives de vaccin de Minet. Les signes de bronchopneumonie disparaissent et la température peu à peu redevient normale.

Le 18 août, le malade est guéri.

Traitement précoce, résultat douteux : peut-être évolution un peu raccourcie?...

Observation n° 12. — R. N., 10 ans, Hôpital Mixte de Béziers. Dr S.



OBSERVATION n° 13.

(Due à l'obligeance du D^r S...)

H. R..., 17 ans. — On appelle le docteur le 27 mars. Depuis 8 jours, le malade se plaignait de frissons et fièvre, fatigue et lassitude généralisée, selles fétides et ventre douloureux.

Le médecin constate : Une température de 38°9 le matin, 39°8 le soir; le ventre du patient est tendu et présente des points sensibles : fosse iliaque droite.

Enfin, le sujet a mangé des coquillages (moules) le 14 mars, à son repas du soir (treize jours avant la première visite du médecin). Le lendemain, le malade est très abattu, présentant un tymphos typique.

Trois jours après apparaissent des taches rosées abdominales qui ne disparaîtront qu'au bout de huit jours.

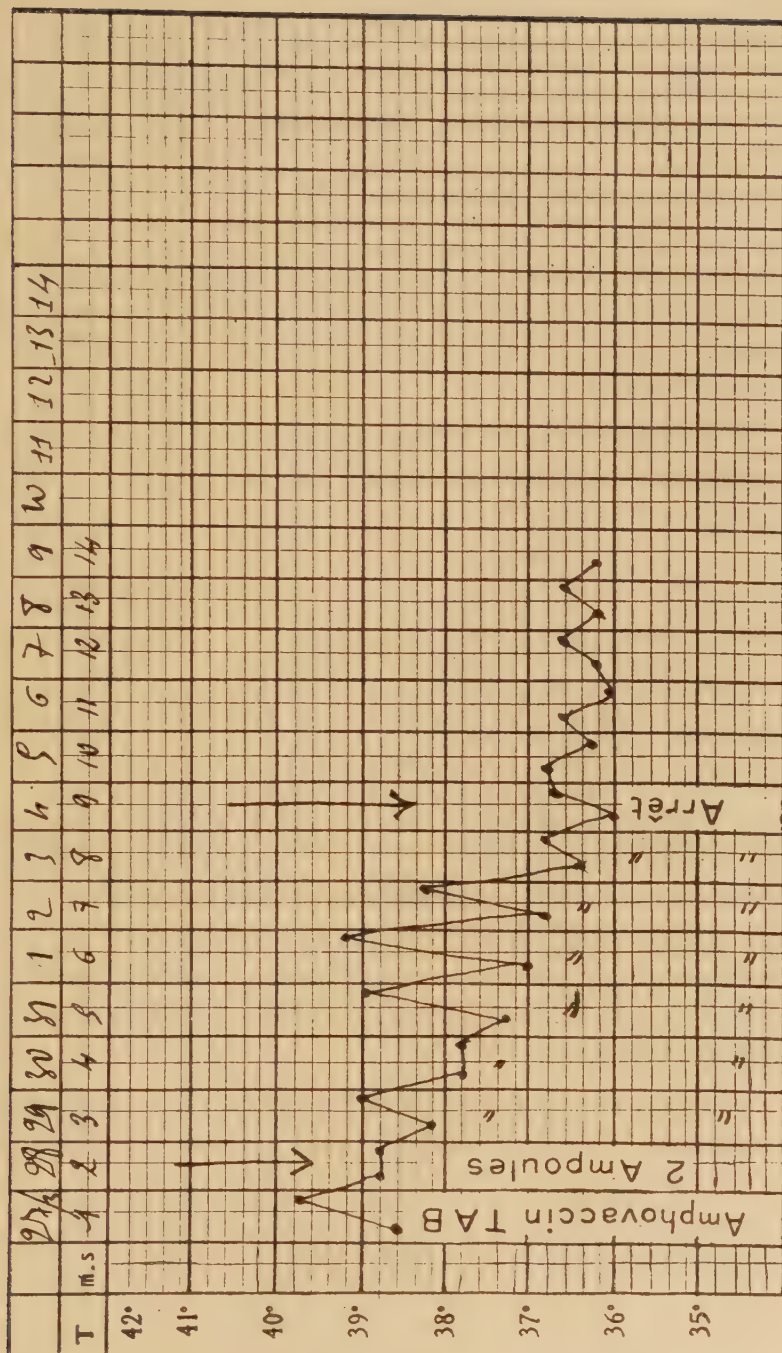
Une bronchite confirme encore le diagnostic de typhoïde.

Traitement suivi : Premier jour : diète, glace sur le ventre; le lendemain 28 mars, deux ampoules d'amphovaccin avec X gouttes d'adrénaline dans un peu d'eau. Dès le troisième jour, la température tombe avec quelques poussées le soir. Le huitième jour, elle est au-dessous de 37° et s'y maintient.

Le malade est guéri le dix-huitième jour, après sept jours d'amphovaccin.

Traitement assez précoce : fièvre typhoïde avortée.

Observation n° 13. — R. H., 17 ans, Vic-la-Cardiole



OBSERVATION n° 14.

(Due à l'obligation du D^r B...)

L. M..., 56 ans. — Il s'agit d'un malade présentant des troubles d'insuffisance cardiaque grave (myocardite ancienne avec périodes d'arythmie complète); tachycardie fréquente.

Le malade fait appeler son docteur huit jours après le début de sa maladie. Il se plaint d'état grippal, sa température s'est élevée progressivement.

Le 7 mars (première visite), son médecin constate : Arythmie cardiaque entrecoupée de périodes de calme déjà rares. Pouls irrégulier; état grippal très accentué.

Le malade s'alite, un traitement à la digitaline associée au Solucamphre ne donne aucun résultat. Au contraire, le patient s'affaiblit beaucoup et semble perdu.

Le 22 mars, la température est arrivée à 40°4, les signes de typhoïde apparaissent : tупhos, ballonnement abdominal, selles pâteuses et, le 27 mars, hémorragiques. Le 25, un prélèvement de sang montre, au sérodiagnostic de Widal, une agglutination forte et nette au bacille d'Eberth, jusqu'à un taux de 1 p. 600, les taux supérieurs n'ayant pas été recherchés.

Le même jour, il est administré deux ampoules d'amphovaccin T. A. B. le matin et une le soir.

Le 31 apparaissent des signes de broncho-pneumonie. Le cœur bat à 180 pulsations par minute. On fait quatre injections de Pressyl. Grands enveloppements froids.

Le 1^{er} avril, le malade reprend contact avec ceux qui l'entourent. La température est passée de 41°2 à 37° Elle

s'y maintient durant trois jours. On arrête le vaccin et les enveloppements. Il semble que l'on va vers la guérison.

Le 3 avril, au soir, la famille fait rappeler le médecin qui constate que son malade est dans un état de torpeur absolu, présentant de grands tremblements généralisés et $41^{\circ}4$ de température. Le lendemain, la température retombe à 39° . Le 5 avril, nouvel accès de température : 41° . Le vaccin est repris, ainsi que le Pressyl et le Solu-camphre strychniné. La fièvre ne persistera pas, tombant le 6, au matin, à $38^{\circ}2$. Mais le malade présente des signes de pneumonie. On ajoute de la Septazine au traitement. Durant deux semaines, la température reste à 38° (première semaine), 37° (deuxième semaine). L'état du patient ne s'est pas amélioré. Il semble plutôt que ce nouvel état apyrétique soit dû en effet à l'inaptitude de l'organisme à opposer la moindre défense. Le 15, une parotidite commence, très douloureuse. Les urines deviennent rares et foncées, les vomissements apparaissent, confirmant le diagnostic d'urémie pour la première fois le 19. Aucune médication n'arrivera à débloquer les reins. Le malade délire et meurt le 25 en période de fièvre peu élevée (38° à 39°).

Traitement tardif (dix-neuvième jour) et pourtant le vaccin semble avoir produit un certain effet, puisqu'au vingt-quatrième jour nous étions en période d'apyrexie. La fin du malade paraît imputable à son ancienne myocardite.

OBSERVATION n° 15.

(Due à l'obligeance du D^r D..., Montpellier.)

L. P..., 27 ans. — Cas précédé d'une période d'asthénie. Gargouillements, nausées. Le malade à 40°3 de température. Tiphos important; céphalée intense.

Comme antécédent, on apprend à l'interrogatoire que le malade a mangé des moules deux semaines avant.

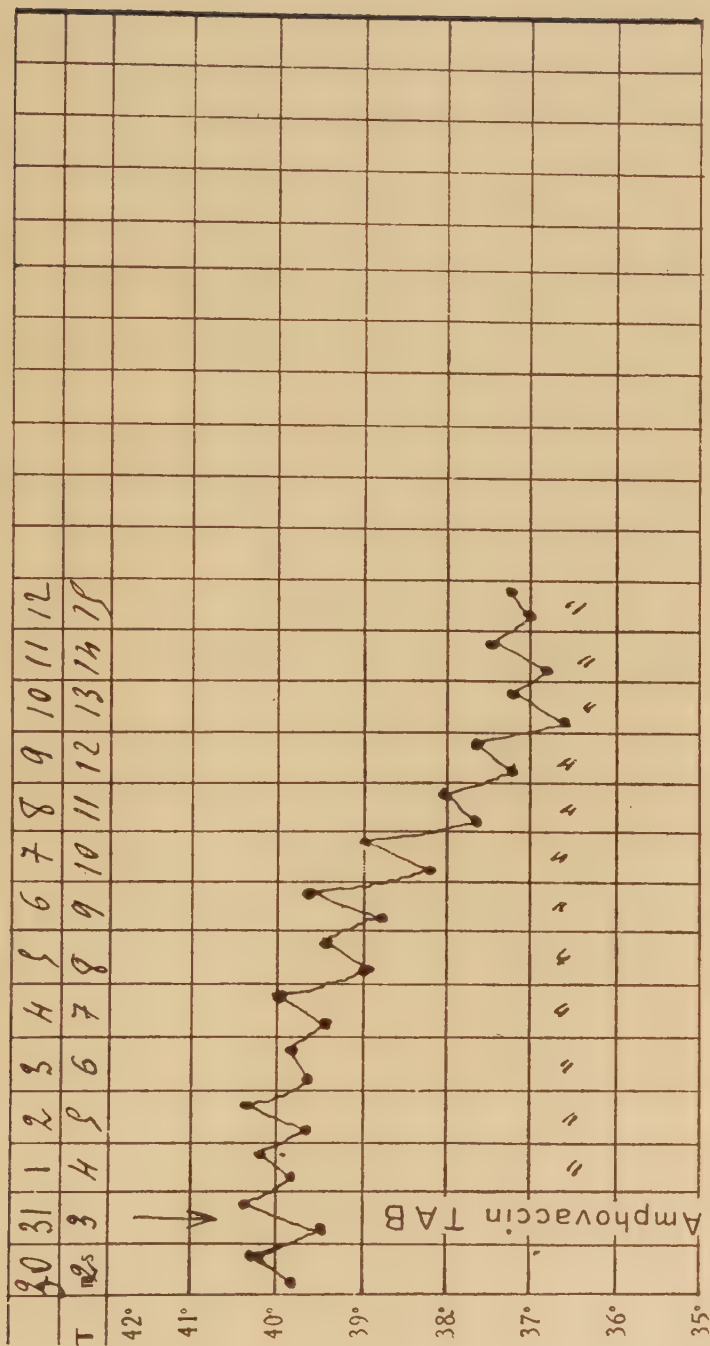
Le 31 mars, le sérodiagnostic est positif au bacille d'Eberth à 1 p. 150.

Le malade prendra de l'amphovaccin T. A. B. à la dose de deux ampoules par jour.

A partir du 3 avril, la fièvre baissera régulièrement jusqu'au 9 avril, jour où la température est redevenue normale. Il n'y a eu ni taches rosées, ni diarrhée.

Fièvre typhoïde avortée par traitement précoce. Aucune complication.

Observation n° 15. — L. P., 27 ans. D^r D.



OBSERVATION n° 16.

(Due à l'obligeance du D^r B...)

M. A..., 15 ans. — Le 9 février, le malade se plaint de maux de tête et de grande lassitude.

Le lendemain et le surlendemain, la température passe de 38°6 à 40°3.

Le 15 février, la température atteint 40°6; le malade est prostré, agité nuit et jour. Gargouillements dans la fosse iliaque gauche. La rate est perceptible. Les poumons sont normaux. Le pouls est à 110.

Le 16; quelques taches rosées très nettes.

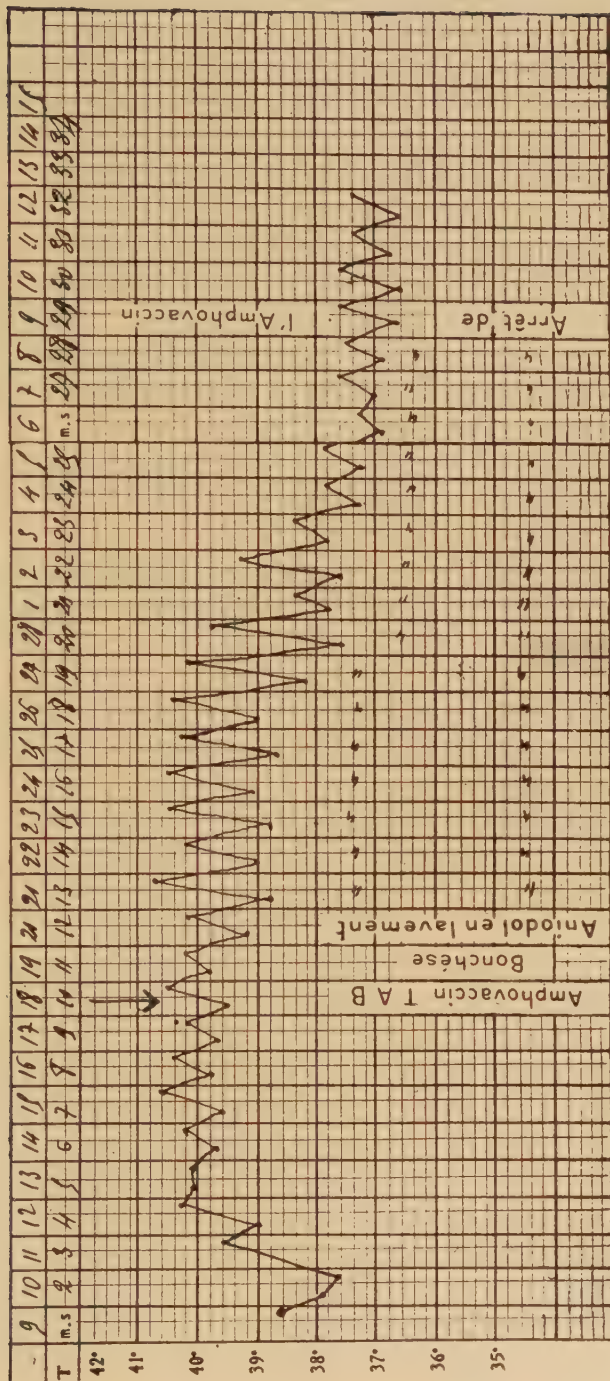
Le sérodiagnostic fait le 17 est positif à 1 p. 250 au bacille d'Eberth.

Le 18, le malade commence à prendre de l'amphovaccin. Deux ampoules par jour, une le matin, une le soir.

La température se maintient jusqu'au 24 février, puis descend en lysis. Elle est normale le 6 mars.

Traitement assez précoce. Durée de la maladie écourtée; pas de complication.

Observation n° 16. — A. M., 15 ans



OBSERVATION n° 17.

(Due à l'obligeance du D^r D..., Sète.)

J. P..., 9 ans. — La famille appelle le médecin le 8 juin. Celui-ci trouve un malade abattu, ventre dur et ballonné. Point de Mac Burney net, mais pas de nausées; en plus, l'enfant tousse et l'interrogatoire indique une absorption de moules le 22 mai. Les parents n'ont rien eu.

Le malade se plaint de l'oreille droite.

Immédiatement, on fait faire un sérodiagnostic. Il est déjà positif à 1 p. 50 (Eberth).

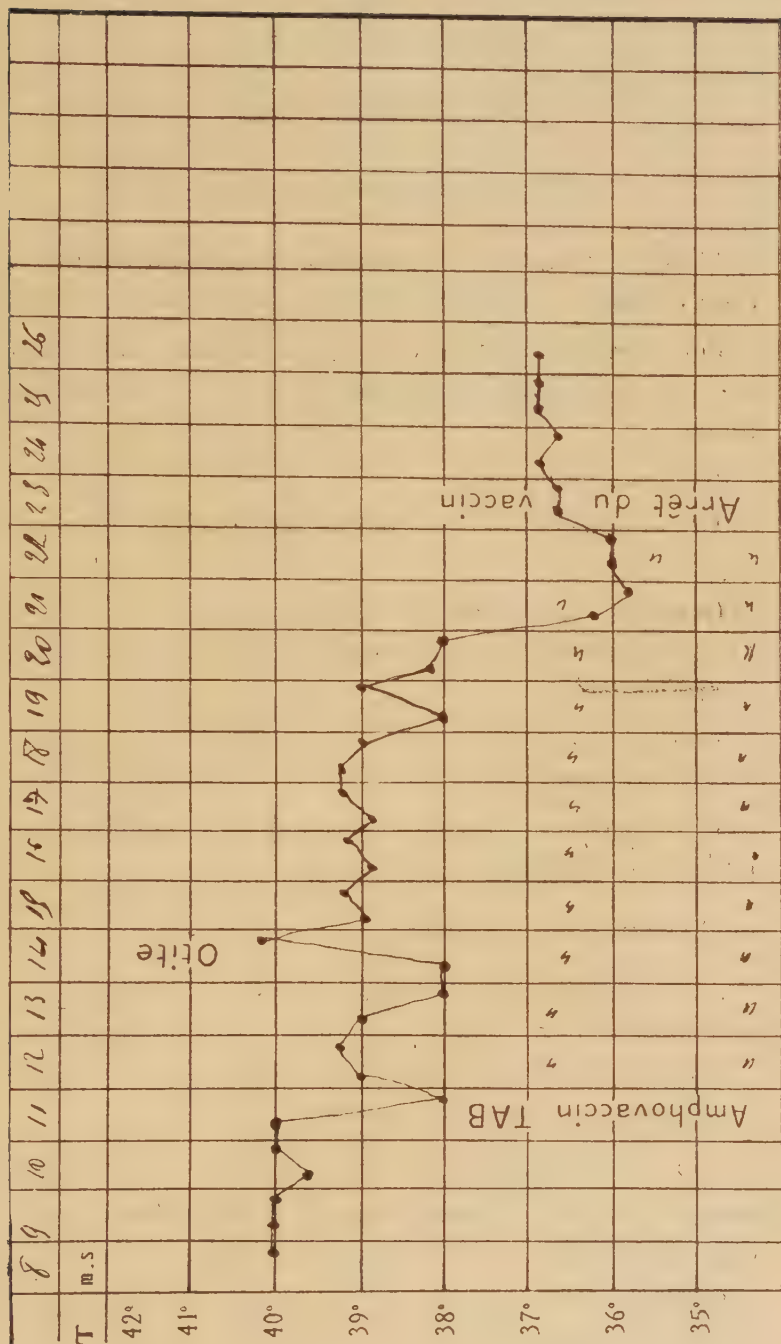
Traitement : Diète hydrique, glace. Deux ampoules de T.A.B. par jour. Accident fébrile le 14 (otite éberthienne).

La température tombe pratiquement à partir du 14 juin.

Elle passe par 36° (22 et 23 mai) pour se stabiliser définitivement à 36°8.

Traitement précoce : fièvre typhoïde avortée.

Observation n° 17. — P.J., 9 ans. D^r D.



OBSERVATION n° 18.

(Due à l'obligeance du D^r B...)

M. R..., 45 ans. — Le malade, depuis plusieurs jours, a de la fièvre, de l'anorexie et des maux de tête violents.

Son médecin le trouve en plein tymphos, contracturé, avec un ventre qui gargouille; les selles du malade sont fétides.

Pas d'anamnétique.

Le sérodiagnostic est positif au bacille d'Eberth à 1 p. 400.

Quelques jours après, on trouve une rate volumineuse. La température, depuis le début, est stabilisée à 38°4 le matin et 39°5 le soir.

Le 4 juillet, seizième jour de la maladie, on perçoit un souffle au poumon droit (base).

Le 6 juillet, à la suite de la visite d'un professeur appelé en consultation, on constate :

1° Hémoculture négative;

2° Une ponction de la rate aurait montré des cellules cancéreuses.

L'amphovaccin est arrêté. La température reste toujours la même.

Le 21, épanchement gauche, qui durera longtemps. Le pouls est à 100. Le malade paraît à bout. On s'attend à une issue fatale d'un moment à l'autre.

Quelques jours après, le 26 juillet, son état semble s'améliorer légèrement.

On reprend l'amphovaccin, la température redevient normale en douze jours.

Le 13 août, le malade entre en convalescence. La rate n'est plus percevable.

Traitement assez mal suivi en raison d'un diagnostic discuté, malgré résultat de laboratoire certain...

L'action du vaccin n'a pas été démonstrative; cependant, tant qu'il a été suivi, pas de complication et, à sa reprise, amélioration, puis guérison. Mais convalescence traînante, longue de plusieurs mois.

OBSERVATION n° 19.

(Due à l'obligeance du D^r B...)

J. T..., 27 ans. — Fièvre progressive; anorexie; céphalées pénibles; ventre ballonné; constipation.

Le 5 avril, la température est de 41°.

Le 6, sérodiagnostic positif au bacille d'Eberth, à 1 p. 250. Tuphos accentué le jour. Délire et agitation la nuit. Ce même jour, on commence l'administration d'amphovaccin T. A. B. à la dose de deux ampoules par jour.

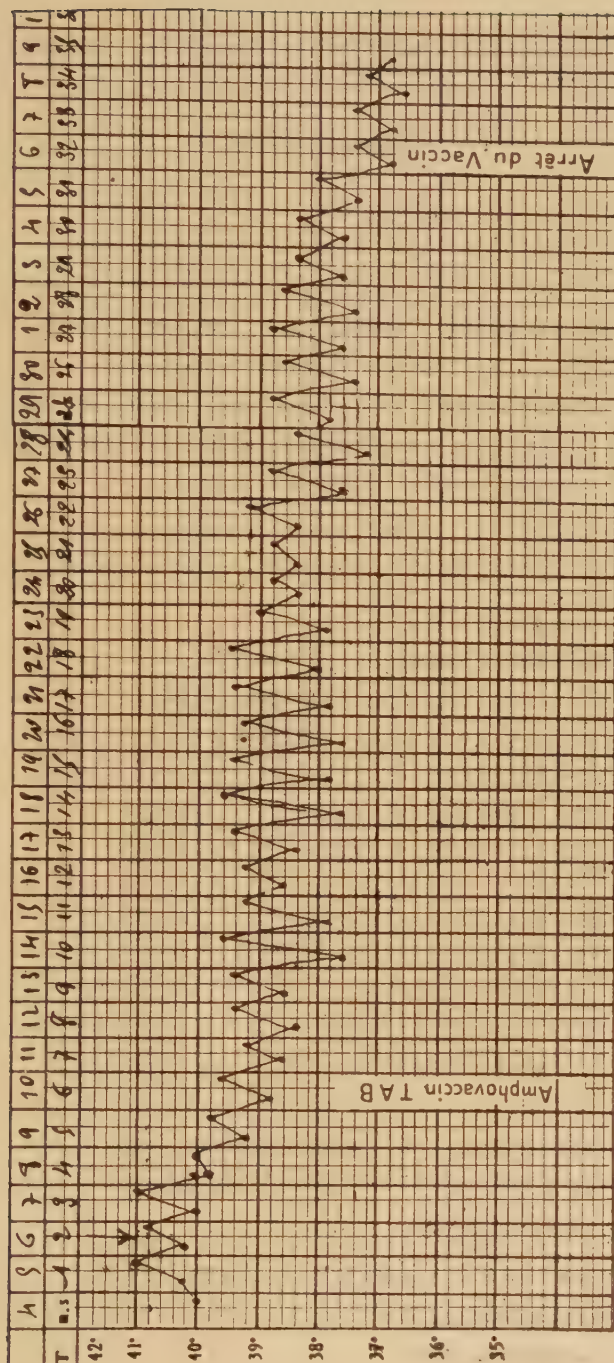
Le 8 avril apparaissent quelques taches rosées. La température est de 40°; le poulx bat à 120 pulsations à la minute.

Le 14 avril, on constate la présence de sang dans les selles (peu abondant cependant). La température oscillera entre 37°5 et 39°6 pendant treize jours.

Le 3 mai, ébauche de chute de température, qui redevient normale le 6 mai.

Cette typhoïde, considérée comme particulièrement sévère, n'a pourtant pas eu de complication bien grave.

Observation n° 19. — J. T., 27 ans. Dr B.



OBSERVATION n° 20.

(Docteur R...)

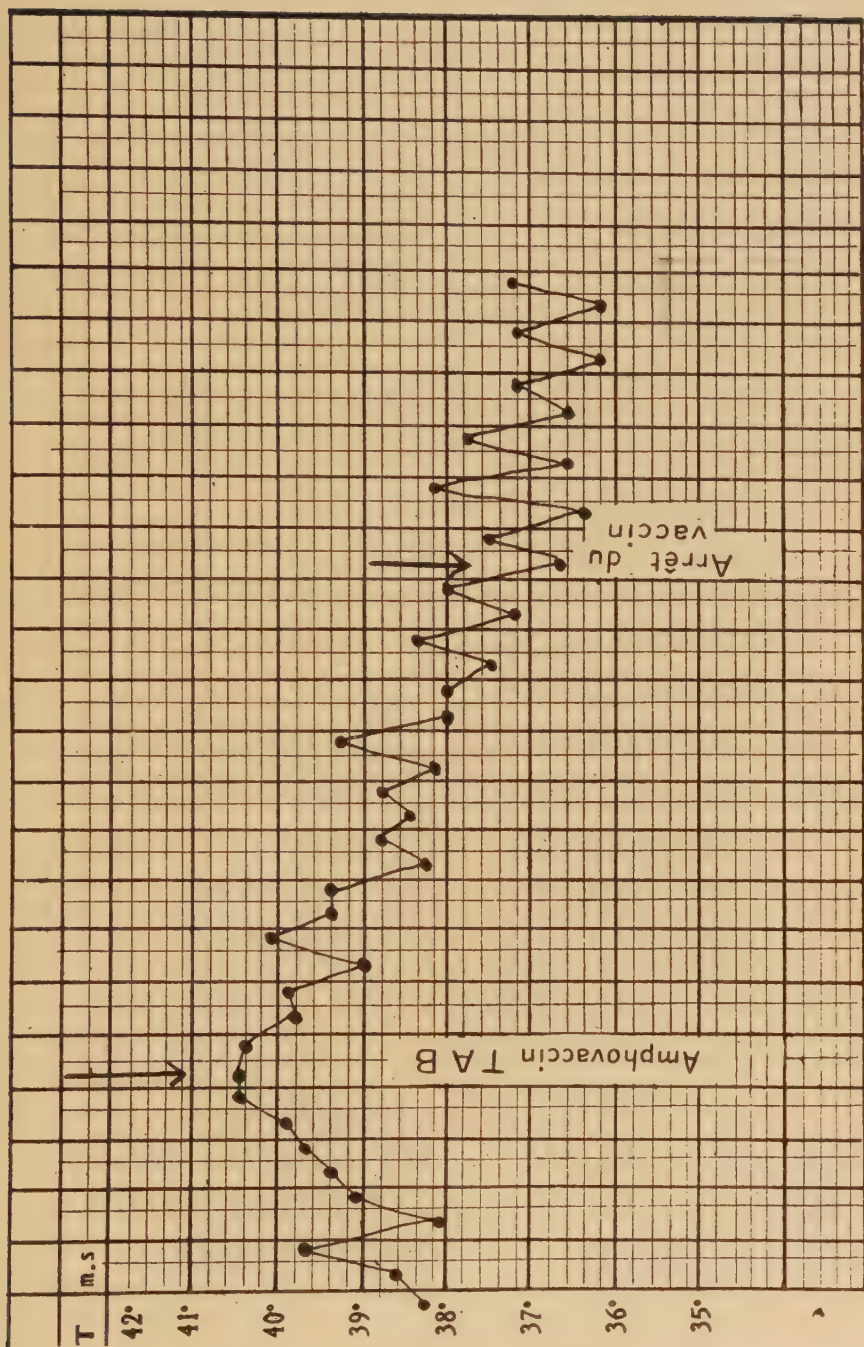
C. G..., 8 ans. — Le 18 novembre, fatigué; température : $39^{\circ}7$; état fébrile accompagné de troubles digestifs avec point de Mac Burney douloureux. Pas de contraction. Le diagnostic de réaction appendiculaire est en suspens et l'on applique le traitement approprié (diète, glace, amphovaccin intestinal).

Le quatrième jour, la température reste élevée, l'appendice est peu sensible; il n'y a pas d'autres signes locaux de réaction appendiculaire.

On pratique une hémoculture qui se révèle positive à l'Eberth au cinquième jour. La température est à $40^{\circ}5$, les signes généraux sont très marqués : somnolence interrompue par du délire; constipation; langue saburrale, rouge sur la pointe et les bords; rate non palpable.

Dès le soir où l'hémoculture est pratiquée, on donne l'amphovaccin T. A. B. à ingérer (une ampoule par jour). Dès le lendemain, les phénomènes généraux s'amendent, la température n'est plus qu'à $39^{\circ}8$ ($0^{\circ}6$ de moins que la veille). Dans les jours qui suivent, la somnolence disparaît, l'enfant reprend meilleur aspect, la température diminue : il s'établit un lysis progressif autour de $38^{\circ}8$, puis 38° , en même temps que la diurèse ne fait qu'augmenter. Apyrexie au dix-huitième jour. La convalescence se fait peu après sans rien d'anormal.

En somme forme s'annonçant comme plutôt sévère et transformée rapidement en forme moyenne par le traitement aux amphovaccins.



OBSERVATION n° 21.

D^r B... (Alpes-Maritimes.)

M^{me} L... (26 ans). — 30 octobre : Céphalées depuis huit jours. Epistaxis; nausées. Météorisme. Selles fétides. Rate percutable.

7 novembre : Apparition des taches.

26 novembre : Disparition des taches. A toujours eu sa lucidité.

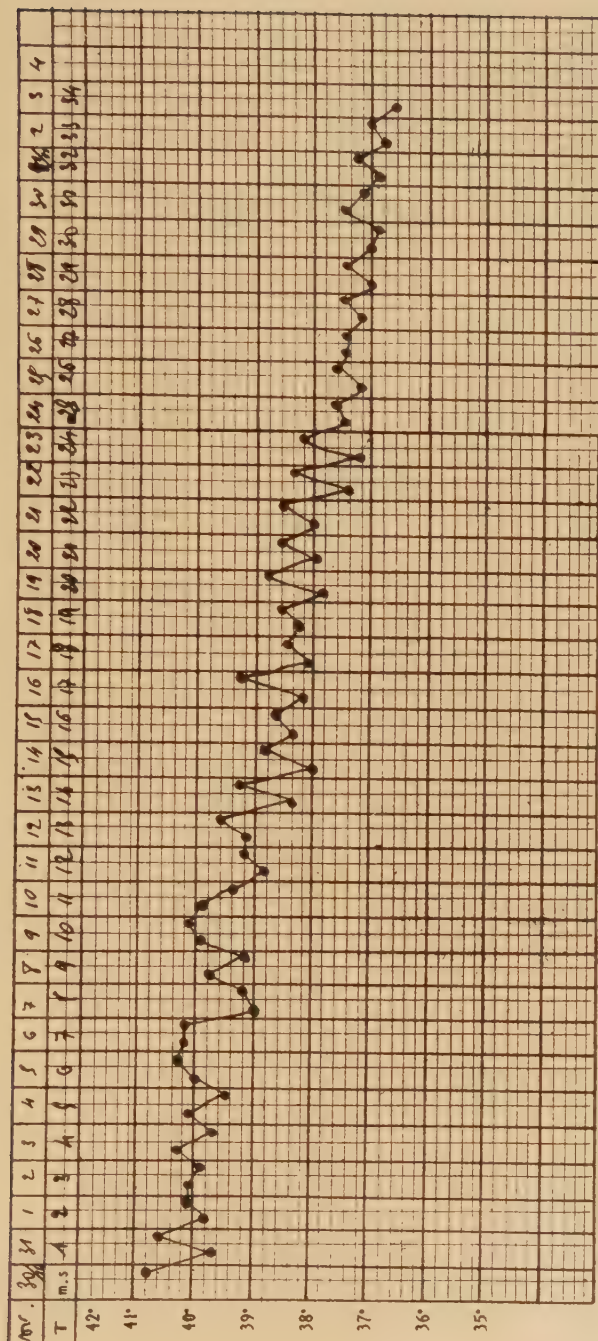
Traitement : Glace, lavements frais.

Amphovaccin T. A. B., deux ampoules par jour jusqu'au 27 novembre, puis une ampoule par jour jusqu'au 10 décembre.

Adrénaline. Uroformine.

Fièvre typhoïde écourtée. Pas de complication.

Observation n° 21. — M^{me} L., 26 ans. D^r B.



CONCLUSION

Nous pensons qu'il nous est permis de conclure : que la vaccination *per os*, mettant en contact les antigènes microbiens avec la muqueuse digestive, réalise une immunité sans doute passagère, mais intéressante au point de vue curatif, puisqu'elle est plus rapide que l'immunité réalisée par injections.

Le mécanisme de cette vaccination semble surtout se rattacher au mécanisme de l'immunité locale (théorie de BESREDKA); mais étant donné l'état de la muqueuse intestinale dans la fièvre typhoïde, il ne semble pas impossible qu'il puisse s'y ajouter un effet d'immunité générale classique, à moins que, adoptant la théorie de WASSERMANN et CITRON, on n'oppose plus les deux vaccinations et que l'on considère « toute immunité comme un phénomène local ».

De toute façon :

Elle s'exerce *loco dolenti*;

Elle doit comporter de larges doses de vaccin;

Elle est à instituer le plus tôt possible et à suivre de façon ininterrompue pendant toute la durée fébrile.

Ainsi administrée, nous avons pu constater :

1° Son innocuité absolue, rendant son emploi sans contre-indication, permettant au praticien de l'employer

au tout début de l'affection, en évitant ainsi une période d'expectative regrettable;

2° Le raccourcissement de l'évolution de la maladie, les rechutes plus rares; la mortalité semblant moins fréquente;

3° L'importance des lysats qui, dès les premières heures, doublent la leucocytose sanguine normale, luttant ainsi contre la leucopénie de règle dans la fièvre typhoïde.

Par sa simplicité, son innocuité, les résultats déjà acquis, la bactériothérapie antityphique par les associations vaccinales lysats-corps microbiens, nous paraît mériter au moins une large expérimentation clinique.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- BESREDKA. — Infection et immunisation par voie buccale contre la dysenterie et les états typhoïdiques. (*Bul. de l'Inst. Pasteur*, 1920, page 131.)
- De la vaccination contre les états typhoïdiques par voie buccale. (*Ann. Inst. Pasteur*, n° 12.)
- De la fièvre paratyphoïdique B expérimentale; du mécanisme de l'immunité dans la paratyphoïde B. De la vaccination par voie buccale. (*Compte rendu Ac. des Sciences*, 29 juill. 1918.)
- Mécanisme de l'infection typhique chez le lapin. vaccination antityphique par la voie buccale. (*C. R. Ac. des Sc.*, 30 juin 1919.)
- BESREDKA et BASSECHES. — Des virus sensibilisés, vaccination antiparatyphique B. (*An. Inst. Pasteur*, 1918.)
- BRIEGER et EHRLICH. — Uber Auftreten des malignen Oedems bei Typhus abdominalis. (*Berl. Woch.*, 30 oct. 1882.)
- BRÜCHNER. — Des essais d'immunisation par la bouche. (*Zeitsch. f. Imm.*, tom. VIII, 9 janv. 1911.)
- BRUCE D. LEISHMANN, ALMROTTE, WRIGTH. — Report of anti-typhoid commite., Lond. 1913.
- CALMETTE, GUÉRIN et BRETON. — Contribution à l'étude expérimentale du cobaye, infection et essais d'immunisation par voie digestive. (*Ann. Inst. Past.*, 1907, p. 401.)

- COURMONT et DEVIC. — *Ac. des Sc.*, 6 nov. 1916.
- COURMONT et ROCHAIX. — L'immunisation par voie intestinale. Vaccination antityphique intestinale. (*C. R. Ac. des Sc.*, 20 mars 1911.)
- De l'immunisation antitoxique par la vaccination antityphique intestinale. (*C. R. Ac. des Sc.*, 10 avril 1911.)
- De la durée de l'immunisation par voie intestinale contre l'infection éberthienne expérimentale du lapin. (*C. R. Ac. des Sc.*, 27 nov. 1911.)
- La vaccination antityphique par voie intestinale. (*Presse Médicale*, 3 juin 1911.)
- Immunisation contre l'infection expérimentale chez le lapin. (*Journ. de Physiol. et de Path. génér.*, 15 novembre 1911.)
- Essais de traitement de la fièvre typhoïde par lavements de cultures de bacilles d'Eberth tués par la chaleur. (*Soc. Méd. Hop.*, 17 mai 1912.)
- DUNCAN (Ch.). — Une nouvelle méthode de vaccinothérapie et de prévention des infections. (*Méd. Record.*, 1911, page 567.)
- DUBARRY. — La vaccination antityphoïdique par voie gastro-intestinale. (*C. R. Ac. des Sc.*, 25 mai 1915.)
- FOURNIER et SCHWARTZ. — Vaccinothérapie dans la fièvre typhoïde par voie digestive. (*Bul. Méd.*, 27 mars 1920.)
- GEORGEL. — Vaccination et vaccinothérapie antityphoïdique par voie intestinale. (Lyon, Janvier 1917.)
- KURT et KORTE. — Contribution à la connaissance de la fièvre paratyphoïdique. (*Zeit. f. Hyg.*, 1903, p. 243.)
- LORIS MELIKOW. — Les anaérobies dans la fièvre typhoïde. (*Ann. I. P.*, 1913, page 541.)
- LUMIÈRE et CHEVROTIER. — Sur la vaccination antityphique par voie intestinale. (*C. R. Ac. des Sc.*, 19 janvier 1914.)

LUMIÈRE et CHEVROTIER. — La typhovaccination par voie intestinale est-elle possible? (*Soc. Thér.*, 1915, page 40.)

— La vaccination par voie digestive. (*Soc. Thér.* 1915, p. 129.)

METCHNIKOFF et BESREDKA. — Recherches sur la fièvre typhoïde expérimentale. (*Ann. Inst. Past.*, 1911, p. 193.)

TCHITCHKINE. — De l'influence de l'ingestion des bactéries et des produits bactériens sur les propriétés du sérum sanguin. (*Ann. I. P.*, 1904, p. 576.)

TRÉMOLIÈRE, LÆW et MAILLARD. — Recherches sur la vaccination antityphoïdique par voie digestive. (*Bul. Ac. Méd.*, 26 oct. 1915.)

VINCENT. — Peut-on immuniser contre la fièvre typhoïde par la voie buccale. (*Pres. Méd.*, 1914, n° 76.)

WASSERMANN et CITRON. — Des lieux de production des substances immunisantes typhiques. (*Zeits. fur Hyg.*, 12 mai 1905.)

— L'immunité locale des tissus et son importance pratique. (*Deut. méd. Woch.*, 13 avril 1905.)

WOLF. — Immunisation « per os ». (*Munch. Méd. Woch.*, 1908, n° 6.)

YOSHIDA. — Uber immunizierung « per os ». (*Arch. f Hyg.*, t. LXIX, f. 1., p. 21.)

T. ABE. — Sur les résultats de la vaccination antityphoïdique « per os ». (*Office International d'hyg. publ.*, n° 10 octobre 1934.)

M. AITOFF. — La vaccination par la voie buccale contre la fièvre typhoïde. (*Ann. de Thérapeut. biol.*, 15 juin 1934, numéro spécial.)

M. BESREDKA. — Sur la vaccination contre la fièvre typhoïde. L'immunité locale de l'intestin renforcée par la vaccination buccale. (*Concours médical*, 22 nov. 1936.)

- G. BLECHMANN. — Vaccin « per os » dans la fièvre typhoïde. (suite.) (*L'Hôpital*, n° 335, mai 1933, B.)
- A. BOHN. — Quelle est la valeur préventive de la vaccination antityphique par voie buccale? (*L'enquête Hop.* 24 : 13 janv. (A.) 1936 ; 46 : janv. (B) 1937 ; 67 fév. (A.) 1936 ; n° 403 bis 24 : 198 mars 1936 ; 24 : 254 avril (A) 1936.)
- F. CONIL. — Le vaccin « per os » prévient-il la fièvre typhoïde? (*Provence méd.*, fév. 1933, n° 17.)
- P. COTRUFO. — Influenza di vari carboidrati sullo sviluppo dei processi immunitari in corso di immunizzazioni specifiche attive. (*Gior. di bacter. e. immunol* 19 : 593-602 fév. 1937.)
- F. DEBAT. — La vaccination préventive par voie buccale des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes. (*Gaz. de la santé publique*, fév. 1936.)
- S. EPSTEIN. — La vaccination par voie buccale est-elle efficace? (Etude de clinique.) (*Les archives médicales chir. de Normandie*. n° 147, mars 1936.)
- E. J. KOROBKOVA S. I. SHERISSKORINA A. S. BAYUROVA. — Vaccination « per os » against typhoid fever. (*Vestnick Mikr. epidemiol.* 11 : 173-179, 1932.)
- A. LUMIÈRE. — Etes-vous partisan ou adversaire de la vaccination antityphique et antiparatyphique par voie buccale? (*L'Avenir méd.*, n° 5 mai, 1936.)
- G. R. LACY M. COHEN. — Comparison of agglutination test in individuals treated typhoid vaccines with typhoid vaccines by subcutaneous and oral methods. (*Pennsylvania M. J.* 40, 267-270, janv. 1937.)
- H. D. MOOR J. L. BROVIN. — Comparative study of oral and subcutaneous vaccination against typhoid fever based on agglutinations titration. (*J. Lab. et Clin. med.*, 22 : 1216-1223, sept. 1937.)
- Oral administration of typhoid vaccine. (*J. Oklahoma M. A.* 28 : 330-335, sept. 1935.)

- G. NEGRO. — Vaccinazione antitiflica con vaccino lisato « per os ». Contributo clinico e sperimentale. (*Gior. di batteriol. e immunol.* 15 : 721-736, nov. 1935.)
- OLIARO. — Vaccination antityphique préventive au cours de la grande guerre. (*Minerva médica*l, 26 mai 1935, p. 743.)
- L. PINELLI. — Au sujet du vaccin « per os » dans la fièvre typhoïde. (*Provence méd.*, n° 1, 15 mars 1933.)
- J. PIERRI. — Le vaccin « per os » prévient-il la fièvre typhoïde? (*Provence méd.*, n° 1, 15 mars 1933.)
- TSURUMI. — Sur les résultats de la vaccination antityphoïdique « per os ». (*L'Avenir méd.*, janvier 1936.)
- N. F. VACAREZZA, L. M. MARTINEZ DALKEA, J. VACAREZZA. — Poder agglutinante del suero en los sujetos vacunados por via oral contra las infecciones tifoparatificas. (*Prensa med. Argent.* 21 : 2160-2165, 14 nov. 1934.)
- GRASSET et LEVIN. — Immunization against typhoid fever by means of a single injection of typhoid endo-anatoxoid vaccine. (*South Afr. Med. Jour.*, 25 sept. 1937). (*Bul. I. P.*, 15-31 août 1938). (*Presse Méd.*, 15 fév. 1939.)
-

En ma qualité de Censeur de tour, j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

Contribution à l'Etude du Traitement Biologique de la Fièvre Typhoïde. Association vaccinale de lysats et de corps microbiens, par Louis FAVIER.

Je pense que la Faculté peut en permettre l'impression.

Montpellier, le 11 février 1939.

Le Professeur,
BOUDET.

Vu :

Montpellier, le 13 février 1939.

Le Doyen,
EUZIERE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 16 février 1939.

Le Recteur,
H. PARISELLE.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe. Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !
